

---

# Quervernetzte und funktionalisierte Polypeptide als Orientierungsmedien in der NMR-Spektroskopie

---



TECHNISCHE  
UNIVERSITÄT  
DARMSTADT

Vom Fachbereich Chemie  
der Technischen Universität Darmstadt

zur Erlangung des akademischen Grades eines

Doktor-Ingenieurs (Dr.-Ing.)

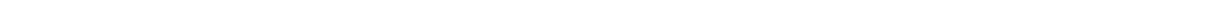
genehmigte  
Dissertation  
vorgelegt von

Dipl.-Ing. Tobias Montag  
aus Darmstadt

Referent:	Prof. Dr. Christina M. Thiele
Korreferent:	Prof. Dr. Matthias Rehahn
Tag der Einreichung:	23. Mai. 2013
Tag der mündlichen Prüfung:	15. Juli. 2013

Darmstadt 2013  
D17

---



---

*Für meine große Liebe Anne*

---

---

Die vorliegende Arbeit wurde unter der Leitung von Frau Prof. Dr. Christina M. Thiele in der Zeit vom Juni 2009 bis zum Juli 2013 im Fachbereich Chemie am Clemens Schöpf-Institut für Organische Chemie und Biochemie der Technischen Universität Darmstadt angefertigt.

Teile dieser Arbeit sind bereits veröffentlicht:

- [1] T. Montag, C. M. Thiele, *Cross-Linked Helically Chiral Poly-( $\gamma$ -benzyl-L-glutamate) as Enantiodiscriminating Alignment Medium*, *Chem. Eur. J.* **2013**, 19, 2271-2274.

---

## Danksagung

An erster Stelle danke ich Frau *Prof. Dr. Christina Thiele* für die Gelegenheit zur Anfertigung dieser Arbeit und für die interessante Themenstellung, sowie ihre engagierte und stets freundliche Betreuung. Zudem möchte ich ihr für das tolle Arbeitsklima danken, welches Sie in ihrer Arbeitsgruppe geschaffen hat.

Ich danke den Mitgliedern der NMR-Abteilung unter der Leitung von *PD Dr. R. Meusinger* für die Aufnahme zahlreicher NMR-Spektren. Ebenso gilt mein Dank *Philipp Czechowski* und *Ulrike Rosenträger* für die Aufnahme vieler GPC-Spektren.

Zudem danke ich *Stefanie Hansmann, Heiko Fittler, Elisabeth Hocke, Sebastian Fries* und *Sophia Beißler*, welche im Zuge eines Vertiefungspraktikums einen Beitrag zu dieser Arbeit geleistet haben.

*Michaela Standhardt* möchte ich für viele Beiträge zu dieser Arbeit danken. Zum einen für diverse Analytik, ihre Unterstützung im Labor und für die Arbeit welche Sie während ihrer Bachelorthesis vollbracht hat. Zum anderen möchte ich ihr als sehr angenehme Laborkollegin danken.

Weiterhin möchte ich dem *AK-Reggelin* und im speziellen *Michael Reggelin* und *Alexis Krupp* für viele tolle Gespräche und Feiern danken.

Ich Danke allen Mitgliedern des Arbeitskreises: *Andi Kolmer, Christiane Wolff, Witali Blum, Dr. Yulia Moskalenko, Dr. Nils Meyer, Michaela Fröhlich, Mira Köberle, Volker Schmidts, Dr. Viktor Bagutski* und im besonderen meine Laborkollegen *Lukas Kaltschnee, Stefanie Hansmann* und *Dr. Benjamin Böttcher* für ihre Hilfsbereitschaft, die angenehme Zusammenarbeit und die wundervolle gemeinsame Zeit.

Mein besonderer Dank gilt *Dr. Andreas Marx, Dr. Nils Meyer, Jochen Leideck* und *Volker Schmidts* für ihre Hilfe und Unterstützung beim Anfertigen dieser Arbeit. Vor allem danke ich *Volker Schmidts* für die gemeinsam verbrachte Zeit am PC, währenddessen er mir sein Programm *RDC@hotFCHT* erklärt hat, sowie die vielen hilfreichen fachlichen Diskussionen.

Ich möchte meinem Studienkollegen *Sebastian Hörner* für die tollen gemeinsamen Zeiten danken.

---

Ein großer Dank gilt meiner Familie; meiner Mutter *Birgit* und meinen Geschwistern *Till* und *Theresa*. Ich möchte meinem Vater *Norbert* für die Zeit danken, welche ich mit ihm verbringen durfte.

Mein größter Dank gilt meiner großen Liebe *Anne*. Die mit ihrer unendlichen Unterstützung und Geduld diese Arbeit erst ermöglichte. Zudem möchte ich ihr für ihren Beistand in den vielen schwierigen Zeiten der letzten 5 Jahre danken.

---

*Der Beginn aller Wissenschaften ist das Erstaunen,*

*dass die Dinge sind, wie sie sind.*

*-Aristoteles-*

---

# Inhaltsverzeichnis

<b>1</b>	<b>EINLEITUNG</b>	<b>1</b>
<b>2</b>	<b>STAND DER FORSCHUNG</b>	<b>3</b>
<b>2.1</b>	<b>STRUKTURAUFKLÄRUNG MITTELS NMR</b>	<b>3</b>
2.1.1	Anisotrope NMR-Parameter und deren Mittelung	5
2.1.2	Strukturaufklärung mit Hilfe von RDCs	8
<b>2.2</b>	<b>ALIGNMENTMEDIEN</b>	<b>12</b>
2.2.1	Flüssigkristalline Phasen	12
2.2.2	LC-Phasen als Alignmentmedien	15
2.2.3	Polymergele (SAG)	18
<b>2.3</b>	<b>NMR-basierte Enantiomerendifferenzierung in homochiralen Orientierungsmedien</b>	<b>22</b>
<b>2.4</b>	<b>HOMOPOLYPEPTIDE: PBLG</b>	<b>26</b>
2.4.1	Homopolypeptid Synthese	27
2.4.2	NCA-Synthese	28
2.4.3	NCA-Polymerisation	31
<b>3</b>	<b>ZIELSETZUNG</b>	<b>39</b>
<b>4</b>	<b>ERGEBNISSE: PBLG-GEL</b>	<b>42</b>
<b>4.1</b>	<b>Synthese von quervernetztem PBLG</b>	<b>43</b>
<b>4.2</b>	<b>Quelleigenschaften der synthetisierten Gele</b>	<b>48</b>
<b>4.3</b>	<b>Alignmenteigenschaften der synthetisierten Gele</b>	<b>50</b>
4.3.1	Quadrupolaufspaltung des Lösungsmittels	51
4.3.2	RDCs von Isopinocampheol (IPC)	55
4.3.3	RDCs von 2,10-Camphorsultam (CS)	59
<b>4.4</b>	<b>Enantiomerendifferenzierende Eigenschaften der synthetisierten Gel</b>	<b>61</b>
<b>4.5</b>	<b>Zusammenfassung und Ausblick: PBLG-Gele</b>	<b>72</b>
<b>5</b>	<b>ERGEBNISSE: VERSUCHE MIT HOMOPOLYPEPTIDEN ALS LLC BASIERTE ALIGNMENTMEDIEN</b>	<b>75</b>
<b>5.1</b>	<b>PELG ALS ENANTIOMERENDIFFERENZIERENDES ALIGNMENTMEDIUM</b>	<b>75</b>
5.1.1	Synthese von PELG <b>16</b>	76
5.1.2	Alignmenteigenschaften von PELG	78
5.1.3	Zusammenfassung und Ausblick: PELG als Enantiomerendifferenzierendes Alignmentmedium	80
<b>5.2</b>	<b>HOMOPOLY-<math>\alpha</math>-(ALKYL)-PEPTIDE</b>	<b>81</b>
5.2.1	Poly-L-Norleucin <b>18</b> und Poly- $\alpha$ -Aminooctansäure <b>19</b>	82
5.2.2	Poly-( $\alpha$ -alkyl)-peptide	83



5.2.3	Synthese von Poly-( $\alpha$ -alkyl)-peptiden	84
5.2.4	Untersuchungen zur Löslichkeit von Homopoly-( $\alpha$ -alkyl)-peptiden	86
5.2.5	Zusammenfassung und Ausblick zu Homopoly-( $\alpha$ -alkyl)-peptiden	89
<b>5.3</b>	<b>HOMOPOLYGLUTAMTE MIT CHIRALER SEITENKETTE</b>	<b>90</b>
5.3.1	Untersuchungen von Poly-L-Glutaminsäure- $\gamma$ -( $\alpha$ -methylbenzyl)ester <b>31</b> als Alignmentmedium mit chiraler Seitenkette	90
5.3.2	Synthese von L-Glutaminsäure- $\gamma$ -( $\alpha$ -methylbenzyl)ester <b>33</b>	91
5.3.3	Synthese von Poly-L-Glutaminsäure- $\gamma$ -( $\alpha$ -methylbenzyl)ester <b>31</b>	92
5.3.4	Untersuchungen von Poly-Glutaminsäure- $\gamma$ -((S)-2-methylbutyl)ester <b>36</b> als Alignmentmedium mit chiraler Seitenkette	93
5.3.5	Synthese von Glutaminsäure- $\gamma$ -(2-methylbutyl)ester	94
5.3.6	Synthese von Glutaminsäure- $\gamma$ -(2-methylbutyl)ester- <i>N</i> -carboxyanhydrid	95
5.3.7	Polymerisation von D-Glutaminsäure- $\gamma$ -((S)-2-methylbutyl)ester- <i>N</i> -carboxyanhydrid <b>37</b>	96
5.3.8	Versuche zum Flüssigkristallinen Verhalten des Homopolyglutamates <b>36</b>	97
5.3.9	Zusammenfassung und Ausblick Homopolyglutamate mit chiraler Seitenkette	99
<b>5.4</b>	<b>VERSUCHE MIT POLYPROLINEN ALS LLC BASIERTE ALIGNMENTMEDIEN</b>	<b>101</b>
5.4.1	Synthese von Poly-L-prolin <b>44</b>	102
5.4.2	Zusammenfassung und Ausblick: Synthese Poly-L-Prolin <b>44</b>	104
5.4.3	Untersuchungen zur Synthese von Poly-(2 <i>S</i> ,4 <i>R</i> )-4-Benzylloxyprolin <b>48</b>	105
5.4.4	Zusammenfassung und Ausblick: Synthese von Poly-(2 <i>S</i> ,4 <i>R</i> )-4-Benzylloxyprolin <b>48</b>	107
<b>6</b>	<b>ZUSAMMENFASSUNG UND AUSBLICK</b>	<b>109</b>
<b>7</b>	<b>EXPERIMENTELLER TEIL</b>	<b>113</b>
7.1	ALLGEMEINE ARBEITSBEDINGUNGEN	113
7.2	SYNTHESE DER PBLG GELE	116
7.3	SYNTHESE VON PELG	123
7.4	SYNTHESE VON HOMOPOLY-( $\alpha$ -ALKYL)-PEPTIDEN	127
7.5	SYNTHESE VON HOMOPOLYGLUTAMATEN MIT CHIRALER SEITENKETTE	136
7.6	SYNTHESE VON HOMOPOLYPROLINEN	145
<b>8</b>	<b>LITERATUR</b>	<b>151</b>

## Abbildungsverzeichnis

<b>Abbildung 2-1:</b>	Zweidimensionale NMR-Experimente zur Bestimmung der Konstitution. ....	3
<b>Abbildung 2-2:</b>	Distanzinformation durch Kreuzrelaxationsexperimente. ....	4
<b>Abbildung 2-3:</b>	Winkelabhängigkeit der $^3J_{H-H}$ Kopplung zur Bestimmung von Diederwinkeln. ....	5
<b>Abbildung 2-4:</b>	Kern I erzeugt zusätzlich zum statischen Magnetfeld $B_0$ ein Magnetfeld am Ort des Kerns S, umgekehrt spürt I ein zusätzliches Magnetfeld von Kern S. <sup>[34]</sup> ....	6
<b>Abbildung 2-5:</b>	Dipolare Kopplungen; a) im Festkörper und b) im Flüssigkristall. <sup>[34]</sup> ....	7
<b>Abbildung 2-6:</b>	Kopplungen zweier Protonen von IPC <b>11</b> im isotropen Medium (unten, $CDCl_3$ ) und im anisotropen Medium (oben, PBLG in $CDCl_3$ ). ....	8
<b>Abbildung 2-7:</b>	Die Spins I und S im Magnetfeld $B_0$ . ....	9
<b>Abbildung 2-8:</b>	Vergleich der theoretischen mit den experimentellen RDCs von Dibromopalau'amin <b>1</b> mit a) <i>trans</i> -Verknüpften Fünfringen und b) <i>cis</i> -Verknüpften Fünfringen. <sup>[17]</sup> ....	11
<b>Abbildung 2-9:</b>	Strukturen die mit Hilfe von RDCs verifiziert werden konnten: a) Sphaeropsidin A, <sup>[42]</sup> b) Strychnin, <sup>[9]</sup> c) Menthol, <sup>[10]</sup> d) Dihydropyridon, <sup>[11]</sup> e) Spiroindene, <sup>[43]</sup> f) Ludartin, <sup>[44]</sup> g) Natrium Cholat. <sup>[45]</sup> ....	11
<b>Abbildung 2-10:</b>	Schematische Darstellung der zwei Gruppen formaniotroper Mesogene. ....	13
<b>Abbildung 2-11:</b>	Schematische Darstellung der Positionsfernordnung von nematischen, smektisch A und smektisch C LC-Phasen. ....	14
<b>Abbildung 2-12:</b>	Schematische Darstellung einer cholesterischen LC-Phase. Die schwarzen Pfeile zeigen jeweils die Richtung des Direktors an. ....	14
<b>Abbildung 2-13:</b>	Schematische Darstellung eines Analyten, orientiert in einer nematischen LLC-Phase im Magnetfeld $B_0$ . ....	15
<b>Abbildung 2-14:</b>	NMR-Probenröhrchen mit Poly- $\gamma$ -benzyl-L-glutamat (PBLG) gefüllt (links) und als LLC-Phase in $CDCl_3$ (rechts). ....	17
<b>Abbildung 2-15:</b>	Mit Hilfe von LLC-Phasen (hier PBLG) als Alignmentmedium aufgeklärte Strukturen. a) Methylen- $\gamma$ -Butyrolacton, <sup>[68]</sup> b) 4,6-Diacetylhydroporon A, <sup>[70]</sup> c) photoschaltbarer Organokatalysator, <sup>[71]</sup> d) Pd-Komplex. <sup>[69]</sup> ....	18
<b>Abbildung 2-16:</b>	Reaktion eines quervernetzten, elastomeren Polymers auf externen Stress. Abbildung entnommen aus. <sup>[73]</sup> ....	19
<b>Abbildung 2-17:</b>	Prinzip der Probenpräparation eines SAG Alignmentmediums. ....	19
<b>Abbildung 2-18:</b>	$^2H$ -NMR Spektren verschiedener deuterierter Lösungsmittel in gequollenem, gestrecktem Gummi. <sup>[77]</sup> ....	20
<b>Abbildung 2-19:</b>	Auswahl an Polymeren, die nach Quervernetzung als SAG-Medien eingesetzt werden. ....	20
<b>Abbildung 2-20:</b>	Strukturen, die mit Hilfe von Polymergelen aufgeklärt werden konnten: a) Sucro-neolambertellin, <sup>[91]</sup> b) Archazolide A, <sup>[92]</sup> c) Sagittamid A, <sup>[93]</sup> d) Dibromopalau'amin, <sup>[17]</sup> e) Eburnamonine, <sup>[94]</sup> f) Vatiparol. <sup>[95]</sup> ....	22
<b>Abbildung 2-21:</b>	Prinzip der Enantiomerendifferenzierung in homochiralen Alignmentmedien basierend auf a) chemische Verschiebungs-Anisotropie (CSA), b) RDCs ( $D$ ) und c) residuale Quadrupolaufspaltung ( $\Delta\nu_Q$ ). <sup>[98]</sup> ....	23
<b>Abbildung 2-22:</b>	Enantiomorphe und diastereomorphe Wechselwirkung eines chiralen Analyten mit der Helix eines helikal chiralen Orientierungsmediums. ....	24
<b>Abbildung 2-23:</b>	Strukturformel von Poly- $\gamma$ -benzyl-L-glutamat (PBLG) <b>2</b> . ....	26
<b>Abbildung 2-24:</b>	Allgemeine Darstellung einer $\alpha$ -Helix und eines $\beta$ -Faltblattes. ....	26
<b>Abbildung 2-25:</b>	Prinzip der NCA-Aufreinigung durch diffusionskontrolliertes Auskristallisieren. ....	31
<b>Abbildung 2-26:</b>	Initiatoren für die NCA-Polymerisation sowie deren Einfluss auf die erhaltenen Polymere. ....	37
<b>Abbildung 3-1:</b>	Schematische Darstellung von quervernetzten PBLG-Helices. ....	39
<b>Abbildung 4-1:</b>	a) trockener PBLG-Gelstick ( $\varnothing$ 3 mm, Länge 15 mm), b) ungequollener Gelstick in 5 mm NMR-Röhrchen, c) PBLG-Gel nach 1 Monat quellen bei 40°C in $CDCl_3$ . ....	49

<b>Abbildung 4-2:</b>	Abhängigkeit des Quellgrades ( $L_2/L_1$ ) der PBLG-Gele in $CDCl_3$ von der QV-Konzentration (TETA). Alle anderen Reaktionsparameter sind identisch. Der Durchmesser der ungequollenen Gele betrug hier jeweils 3 mm.....	49
<b>Abbildung 4-3:</b>	Abhängigkeit des Quellgrades ( $L_2/L_1$ ) der PBLG-Gele in $CDCl_3$ vom Gel-Ø. Alle anderen Reaktionsparameter sind identisch. ....	50
<b>Abbildung 4-4:</b>	$^2H$ -NMR Spektren von $CDCl_3$ in PBLG-Gelen mit unterschiedlicher PBLG-Konzentration während der Quervernetzung. Der QV TETA 10 wurde in einer Konzentration von 2 mol% eingesetzt, mit der Ausnahme von $c(PBLG) = 14 \text{ m\% (f)}$ , hier waren 3 mol% QV nötig um ein intaktes Gel zu erhalten. ....	51
<b>Abbildung 4-5:</b>	$^2H$ -NMR Spektren von $CDCl_3$ in einem PBLG-Gel, aufgenommen zu unterschiedlichen Quellzeiten, angegeben in Tagen.....	53
<b>Abbildung 4-6:</b>	$^2H$ -NMR Spektren von $CDCl_3$ in homogen gequollenen PBLG-Gelen (oben) und inhomogen gequollenen PBLG-Gelen (unten). ....	54
<b>Abbildung 4-7:</b>	Abhängigkeit der Quadrupolaufspaltung von $CDCl_3$ in einem PBLG-Gel, vom verwendeten Gel-Ø. ....	54
<b>Abbildung 4-8:</b>	Enantiomere des verwendeten Analyten IPC. ....	56
<b>Abbildung 4-9:</b>	$F_2$ -gekoppeltes CLIP-HSQC Spektrum <sup>[163]</sup> von (+)-IPC orientiert in PBLG-Gel/ $CDCl_3$ mit einer $\Delta\nu_Q(CDCl_3) = 106 \text{ Hz}$ . ....	56
<b>Abbildung 4-10:</b>	Vergleich der gemessenen RDCs ( $D_{exp}$ ), inklusive deren angenommenem Fehler, mit den theo-retischen RDCs ( $D_{theo}$ ) für IPC, orientiert in PBLG-Gel/ $CDCl_3$ verschiedener Orientierungsstärke. Q ist er Qualitätsfaktor. ....	58
<b>Abbildung 4-11:</b>	Enantiomere des verwendeten Analyten CS. ....	59
<b>Abbildung 4-12:</b>	$F_2$ -gekoppeltes CLIP-HSQC Spektrum <sup>[163]</sup> von (+)-CS orientiert in PBLG-Gel/ $CDCl_3$ mit einer $\Delta\nu_Q(CDCl_3) = 90 \text{ Hz}$ . ....	59
<b>Abbildung 4-13:</b>	Vergleich der gemessenen RDCs ( $D_{exp}$ ), inklusive deren angenommenem Fehler, mit den theo-retischen RDCs ( $D_{theo}$ ) für CS, orientiert in PBLG-Gel/ $CDCl_3$ verschiedener Orientierungsstärke. Q ist er Qualitätsfaktor. ....	61
<b>Abbildung 4-14:</b>	Vergleich der $^1D_{CH}$ RDCs von (+)-IPC (rot) und (-)-IPC (blau) orientiert in einem physikalische identischen PBLG-Gel/ $CDCl_3$ mit einer $\Delta\nu_Q(CDCl_3)$ von 303 Hz und dem jeweils angenommenen Fehler (schwarz). ....	62
<b>Abbildung 4-15:</b>	Verteilung der Eigenvektoren der Alignmenttensoren von (+)-IPC (rot) und (-)-IPC (blau) links, und (+)-IPC (rot) und (+)-IPC (grün) rechts, orientiert in einem physikalisch identischen PBLG-Gel/ $CDCl_3$ , nach Herauswaschen des jeweils anderen, sowie der zugehörige 5D-Winkel. <sup>[164, 167]</sup> ....	63
<b>Abbildung 4-16:</b>	$F_1$ -gekoppeltes HSQC Spektrum mit BIRD Filter und einem Skalierungsfaktor von 20 <sup>[165, 166]</sup> von (+)/(-)-IPC (1/2) orientiert in PBLG-Gel/ $CDCl_3$ mit einer $\Delta\nu_Q(CDCl_3) = 304 \text{ Hz}$ . Die rot markierten Signale zeigen jeweils eine doppelte $^1T_{CH}$ -Aufspaltung.....	65
<b>Abbildung 4-17:</b>	Hochfeldverschobenes Dublett extrahiert aus Reihen eines $F_1$ -gekoppelten HSQC Spektren mit BIRD Filter und einem Skalierungsfaktor von 20 <sup>[165, 166]</sup> von (+)/(-)-IPC (1/2) orientiert in PBLG-Gel/ $CDCl_3$ mit einer $\Delta\nu_Q(CDCl_3) = 304 \text{ Hz}$ . Zusätzlich ist das Integral des jeweiligen Enantiomers angegeben. ....	66
<b>Abbildung 4-18:</b>	Vergleich der $^1D_{CH}$ RDCs von (+)-CS (blau) und (-)-CS(rot) orientiert in einem PBLG-Gel/ $CDCl_3$ und dem jeweils angenommenen Fehler (schwarz). ....	67
<b>Abbildung 4-19:</b>	Verteilung der Eigenvektoren der Alignmenttensoren von (-)-CS (rot) und (+)-CS (blau), orientiert in ein PBLG-Gel/ $CDCl_3$ , sowie der zugehörige 5D-Winkel. <sup>[164, 167]</sup> ....	68
<b>Abbildung 4-20:</b>	$F_1$ -gekoppeltes HSQC Spektrum mit BIRD Filter und einem Skalierungsfaktor von 20 <sup>[165, 166]</sup> von (+)/(-)-CS (2/1) orientiert in PBLG-Gel/ $CDCl_3$ mit einer $\Delta\nu_Q(CDCl_3) = 90 \text{ Hz}$ . Die rot markierten Signale zeigen jeweils eine doppelte $^1T_{CH}$ -Aufspaltung.....	69
<b>Abbildung 4-21:</b>	Reihen aus $F_1$ -gekoppelten HSQC Spektren mit BIRD Filter und einem Skalierungsfaktor von 20 <sup>[165, 166]</sup> von (+)/(-)-CS (2/1) (blau) und (+)-CS (rot) orientiert in PBLG-Gel/ $CDCl_3$ mit einer $\Delta\nu_Q(CDCl_3) = 90 \text{ Hz}$ . ....	70

<b>Abbildung 5-1:</b>	Vergleich der $^1D_{CH}$ RDCs von (+)-IPC (blau) und (-)-IPC (rot) in einer PELG/ $CDCl_3$ LLC-Phase mit dem angenommenen Fehler (schwarz).....	79
<b>Abbildung 5-2:</b>	Verteilung der Eigenvektoren der Alignmenttensoren von (-)-IPC (rot) und (+)-IPC (blau), orientiert in einer PELG/ $CDCl_3$ LLC-Phase, sowie der zugehörige 5D-Winkel. <sup>[164, 167]</sup> .....	79
<b>Abbildung 5-3:</b>	Struktur der Homopolypeptide <b>17</b> und <b>2</b> und des Analyten (+)-IPC <b>11</b> . ....	81
<b>Abbildung 5-4:</b>	$F_2$ -gekoppeltes CLIP-HSQC von (+)-IPC <b>11</b> in einer LLC-Phase von PBLG (blau) mit einer Quadrupolaufspaltung von 250 Hz und einer LLC-Phase von PZLL (rot, etwas nach oben verschoben) mit einer Quadrupolaufspaltung von 238 Hz. ....	82
<b>Abbildung 5-5:</b>	Homopoly-( $\alpha$ -alkyl)-peptide welche im Zuge der Bachelorthesis von Michaela Standhardt synthetisiert wurden. <sup>[170]</sup> .....	82
<b>Abbildung 5-6:</b>	$^2H$ -NMR Spektrum einer LLC-Phase des Polymers 36 in $CDCl_3$ bei einer Polymerkonzentration von 12,6 m% (links) und 10,7 m% (rechts). Das Signal bei 2.5 ppm stammt von einer DMSO- $d_6$ Kapillare welche als externer Standard verwendet wurde. ....	97
<b>Abbildung 5-7:</b>	Vergleich von PLP I und PLP II. ....	101
<b>Abbildung 6-1:</b>	Auswahl an Homopolypeptiden welche im Zuge dieser Dissertation untersucht bzw. synthetisiert wurden. ....	111

---

## Schemaverzeichnis

<b>Schema 2-1:</b>	Allgemeines Reaktionsschema einer Homopolypeptidsynthese über die Zwischenstufe eines NCAs.....	27
<b>Schema 2-2:</b>	NCA-Synthese nach GOODMAN. <sup>[130]</sup> .....	28
<b>Schema 2-3:</b>	NCA-Synthese nach KOGA mit Diphenylcarbonat <b>3</b> als Carbonylquelle. <sup>[131]</sup> .....	29
<b>Schema 2-4:</b>	Reaktionsschema der Leucin-NCA Synthese, sowie die dabei auftretenden Verunreinigungen nach SMEETS. <sup>[134]</sup> .....	30
<b>Schema 2-5:</b>	Übersicht der drei Initiationsmechanismen von NCAs. ....	31
<b>Schema 2-6:</b>	NCA-Polymerisation nach dem AMM-Mechanismus.....	32
<b>Schema 2-7:</b>	NCA-Polymerisation nach dem NAM-Mechanismus.....	33
<b>Schema 2-8:</b>	Kettenwachstum nach dem Carbamat-Mechanismus. ....	33
<b>Schema 2-9:</b>	NCA-Polymerisation, Initiierung nach SCHLAAD mit einem Aminhydrochlorid-Salz. ....	35
<b>Schema 2-10:</b>	NCA-Polymerisation mit HMDS <b>4</b> nach LU ET AL. ....	35
<b>Schema 2-11:</b>	Initiierungsschritt der Übergangsmetallinitiierten NCA-Polymerisation nach DEMING. <sup>[138]</sup> .....	36
<b>Schema 2-12:</b>	Kettenwachstum der Übergangsmetallinitiierten NCA-Polymerisation nach DEMING. <sup>[138]</sup> .....	36
<b>Schema 4-1:</b>	Retrosynthese der gewünschten PBLG-Gele. ....	42
<b>Schema 4-2:</b>	Synthese von L-Glutaminsäure- $\gamma$ -benzylester- <i>N</i> -carboxyanhydrid <b>6</b> ausgehend von L-Glutaminsäure <b>8</b> . ....	43
<b>Schema 4-3:</b>	Polymerisation von L-Glutaminsäure- $\gamma$ -benzylester-NCA <b>6</b> mittels (Bipy)Ni(COD) <b>9</b> zu PBLG <b>2</b> . ....	43
<b>Schema 4-4:</b>	Getestete Reaktionsbedingungen zur Quervernetzung von PBLG <b>2</b> . ....	44
<b>Schema 4-5:</b>	Optimale Quervernetzungsbedingungen (links), sowie die verwendeten Analyten (rechts). ....	72
<b>Schema 5-1:</b>	Synthese von L-Glutaminsäure- $\gamma$ -ethylester- <i>N</i> -carboxyanhydrid <b>14</b> ausgehend von L-Glutaminsäure <b>8</b> . ....	76
<b>Schema 5-2:</b>	Polymerisation von L-Glutaminsäure- $\gamma$ -ethylester-NCA <b>14</b> mittels (Tmeda)Ni(COD) <b>15</b> zu PELG <b>16</b> . ....	77
<b>Schema 5-3:</b>	Retrosynthese der hergestellten Homopoly-( $\alpha$ -alkyl)-peptide.....	84
<b>Schema 5-4:</b>	Synthese von $\alpha$ -Aminoalkansäuren. ....	84
<b>Schema 5-5:</b>	Synthese von $\alpha$ -Aminoalkansäure- <i>N</i> -carboxyanhydriden. ....	84
<b>Schema 5-6:</b>	Polymerisation von $\alpha$ -Aminoalkansäure- <i>N</i> -carboxyanhydriden.....	85
<b>Schema 5-7:</b>	Zusammenfassung der synthetisierten Homopolypeptide mit Alkylseitenkette. ....	89
<b>Schema 5-8:</b>	Retrosynthese von Poly-L-Glutaminsäure- $\gamma$ -( $\alpha$ -methylbenzyl)ester <b>31</b> . ....	90
<b>Schema 5-9:</b>	Synthese von L-Glutaminsäure- $\gamma$ -( $\alpha$ -methylbenzyl)ester <b>33</b> . ....	92
<b>Schema 5-10:</b>	Synthese des NCAs <b>32</b> mit anschließender Polymerisation. ....	92
<b>Schema 5-11:</b>	Retrosynthese von Poly-D-Glutaminsäure- $\gamma$ -(( <i>S</i> )-2-methylbutyl)ester <b>36</b> . ....	93
<b>Schema 5-12:</b>	Synthese von Glutaminsäure- $\gamma$ -(2-methylbutyl)ester. ....	94
<b>Schema 5-13:</b>	Synthese von Glutaminsäure- $\gamma$ -(( <i>S</i> )-2-methylbutyl)ester- <i>N</i> -carboxyanhydrid. ....	95
<b>Schema 5-14:</b>	Polymerisation des NCAs <b>37</b> mit NEt <sub>3</sub> zum Homopolyglutamat <b>36</b> . ....	96
<b>Schema 5-15:</b>	Retrosynthetische Analyse von PLP <b>44</b> . ....	101
<b>Schema 5-16:</b>	Synthese des L-Prolin-NCAs <b>45</b> . ....	102
<b>Schema 5-17:</b>	Polymerisation des NCAs <b>45</b> zum Poly-L-Prolin I <b>44</b> . ....	103
<b>Schema 5-18:</b>	Retrosynthetische Analyse zum Polyprolinderivates <b>48</b> . ....	105
<b>Schema 5-19:</b>	Synthese des <i>N</i> -Boc-geschützten L-Hydroxyprolins <b>51</b> . ....	106
<b>Schema 5-20:</b>	Synthese des Benzylethers <b>50</b> . ....	106
<b>Schema 5-21:</b>	Synthese des NCAs <b>49</b> . ....	106
<b>Schema 5-22:</b>	Synthese von Poly-(2 <i>S</i> , 4 <i>R</i> )-4-Benzylloxyprolin <b>48</b> . ....	107

---

## Tabellenverzeichnis

<b>Tabelle 2-1:</b>	Kompatible (o)und inkompatible (x) Lösungsmittel für LCC-Phasen bildende Polymere, zum Einsatz als Alignmentmedien.....	16
<b>Tabelle 2-2:</b>	SAG Medien und deren kompatiblen Lösungsmittel.....	21
<b>Tabelle 4-1:</b>	Reaktionsbedingungen, unter welchen intakte Polymergele erhalten werden. Als QV wurde TETA <b>10</b> verwendet. ....	45
<b>Tabelle 4-2:</b>	Quervernetzung von PBLG mit DAA-8 unterschiedlicher Konzentration. ....	47
<b>Tabelle 4-3:</b>	Quelleigenschaften der PBLG-Gele in verschiedenen Lösungsmitteln.....	48
<b>Tabelle 4-4:</b>	Optimale Reaktionsbedingungen, unter welchen PBLG-Gele mit den gewünschten Alignmenteigenschaften erhalten werden.....	52
<b>Tabelle 4-5:</b>	Quadrupolaufspaltung von $\text{CDCl}_3$ in PBLG-Gelen, welcher unter identischen Bedingungen synthetisiert wurden. ....	55
<b>Tabelle 4-6:</b>	RDCs von (+)- und (-)-IPC orientiert in PBLG-Gelen/ $\text{CDCl}_3$ verschiedener Orientierungsstärke. ....	57
<b>Tabelle 4-7:</b>	RDCs von (+)- und (-)-CS orientiert in PBLG-Gelen/ $\text{CDCl}_3$ verschiedener Orientierungsstärke. ....	60
<b>Tabelle 4-8:</b>	Vergleich der 5D-Winkel, der Alignmenttensoren von (+)- und (-)-IPC, ermittelt in Gelen mit unterschiedlicher Quadrupolaufspaltung ( $\text{CDCl}_3$ ). ....	64
<b>Tabelle 4-9:</b>	Vergleich der 5D-Winkel, der Alignmenttensoren von (+)- bzw. (-)-IPC, ermittelt in Gelen mit unterschiedlicher Quadrupolaufspaltung ( $\text{CDCl}_3$ ). ....	64
<b>Tabelle 4-10:</b>	Vergleich der 5D-Winkel für beide Enantiomere von CS orientiert in verschiedenen PBLG-Gelen. In Klammern ist die jeweilige Quadrupolaufspaltung des Lösungsmittels $\text{CDCl}_3$ angegeben. Die fett gedruckten Einträge beziehen sich auf die Kombination (+)/(-)-CS, die nicht fett gedruckten Einträge beziehen sich auf die Kombination (+)/(+) oder (-)/(-)-CS. ....	68
<b>Tabelle 4-11:</b>	Vergleich der Differenzen der $^1D_{\text{CH}}$ -Kopplungen von (+)- und (-)-CS der Messungen mit einzelmem Enantiomer in der Probe, mit der Differenz beider Enantiomere welche in einer skalemischen Mischung beobachtet wurden. ....	71
<b>Tabelle 5-1:</b>	Vergleich der $^1D_{\text{CH}}$ RDCs von (+)- und (-)-IPC in einer PELG/ $\text{CDCl}_3$ LLC-Phase.....	78
<b>Tabelle 5-2:</b>	Ergebnisse der Synthese von Homopoly-( $\alpha$ -alkyl)-peptiden.....	85
<b>Tabelle 5-3:</b>	Benötigte Menge TFA um eine klare Lösung von 20 mg Homopoly-( $\alpha$ -alkyl)-peptid in 560 $\mu\text{L}$ Chloroform zu erhalten. ....	87
<b>Tabelle 5-4:</b>	Drehwerte der synthetisierten Ester. ....	95
<b>Tabelle 5-5:</b>	Zusammenfassung der Ergebnisse zur Herstellung von Poly-L-Prolin I <b>44</b> . ....	103
<b>Tabelle 7-1:</b>	Synthese von Poly- $\gamma$ -benzylester-L-glutamat <b>2</b> nach AAV 1 .....	119
<b>Tabelle 7-2:</b>	Quervernetzung von PBLG nach AAV 2 .....	120
<b>Tabelle 7-3:</b>	Synthese von Poly- $\gamma$ -ethylester-L-glutamat <b>16</b> nach AAV 4 .....	126
<b>Tabelle 7-4:</b>	Synthese von Homopoly-( $\alpha$ -alkyl)-peptiden nach AAV 6 .....	135
<b>Tabelle 7-5:</b>	Synthese von Poly-L-Prolin I <b>44</b> nach AAV 7 .....	146

---

## Abkürzungen und Synonyme

<b>abs.</b>	absolutiert
<b>ADEQUATE</b>	Abundance Double Quantum Transfer Experiment
<b>aq.</b>	wässrige Lösung
<b>Äq.</b>	Äquivalente
<b>Bipy</b>	2,2'-Bipyridin
<b>BLG-NCA</b>	L-Glutaminsäure-γ-benzylester-N-carboxyanhydrid
<b>Bn</b>	Benzyl
<b>br</b>	breit
<b>c</b>	Konzentration
<b>CCR</b>	Cross Correlation Relaxation
<b>c<sub>krit.</sub></b>	kritische Konzentration
<b>COD</b>	Cyclooctadien
<b>COSY</b>	Correlation Spectroscopy
<b>CS</b>	2,10-Camphorsultam
<b>d</b>	Dublett
<b>DAA</b>	Diaminoalkan
<b>DAB</b>	Diaminobutan
<b>DAD</b>	Diaminodecan
<b>DADD</b>	Diaminododecan
<b>DAH</b>	Diaminohexan
<b>DAO</b>	Diaminooctan
<b>DCM</b>	Dichlormethan
<b>DEA</b>	Diethylamin
<b>DMA</b>	Dimethylamin
<b>DMF</b>	<i>N,N'</i> -Dimethylformamid
<b>DMSO</b>	Dimethylsulfoxid
<b>DQ</b>	Double Quantum
<b>DVB</b>	Divinylbenzol
<b>EDA</b>	Ethylendiamin
<b>EE</b>	Ethylacetat (Essigester)
<b>Et<sub>2</sub>O</b>	Diethylether
<b>ges.</b>	gesättigt
<b>h</b>	Stunden
<b>HMBC</b>	Heteronuclear Multiple Bond Correlation
<b>HMDS</b>	Hexamethyldisilazan
<b>HMQC</b>	Heteronuclear Multiple Quantum Coherence
<b>HSQC</b>	Heteronuclear Single Quantum Coherence
<b>HV</b>	Hochvakuum
<b>INADEQUATE</b>	Incredible Natural Abundance Double Quantum Transfer Experiment
<b>IPC</b>	Isopinocampheol
<b>LLC</b>	lyotrop flüssigkristallin
<b>M</b>	mol/l
<b>m</b>	Multipllett
<b>m%</b>	Massenprozent

---

<b>MAS</b>	magic angle spinning
<b>NCA</b>	<i>N</i> -Carboxyanhydrid
<b>NMR</b>	Nuclear Magnetic Resonance
<b>NOE</b>	Nuclear Overhauser Effect
<b>NOESY</b>	Nuclear Overhauser Effect Spectroscopy
<b>PBLG</b>	Poly- $\gamma$ -benzyl-L-glutamat
<b>PBDG</b>	Poly- $\gamma$ -benzyl-D-glutamat
<b>PE</b>	Petrolether
<b>PELG</b>	Poly- $\gamma$ -ethyl-L-glutamat
<b>PLP</b>	Poly-L-Prolin
<b>ppm</b>	parts per million
<b>PZLL</b>	Poly- $\epsilon$ -carbo-benzyloxy-L-lysin
<b>q</b>	Quartett
<b>QV</b>	Quervernetzer
<b>RDC</b>	residual dipolar coupling
<b>ROESY</b>	Rotating frame Overhauser Enhancement Spectroscopy
<b>ROP</b>	engl. Ring öffnende Polymerisation
<b>RT</b>	Raumtemperatur
<b>s</b>	Singulett
<b>SAG</b>	Strain induced Alignment in a Gel
<b>Smp.</b>	Schmelzpunkt
<b>t</b>	Triplett
<b>TETA</b>	Triethylentetraamin
<b>TFA</b>	Trifluoressigsäure
<b>THF</b>	Tetrahydrofuran
<b>Tmeda</b>	<i>N,N,N',N'</i> -Tetramethylethan-1,2-diamin
<b>TMS</b>	Trimethylsilyl
<b>TOCSY</b>	Total Correlation Spectroscopy
<b>VASS</b>	Variable Angle Sample Spinning
<b>ZQ</b>	Zero Quantum



---

## 1 EINLEITUNG

---

Seit ihrer Entdeckung im Jahre 1946 durch BLOCH<sup>[1]</sup> und PURCELL<sup>[2]</sup> hat sich die NMR-Spektroskopie stetig weiter entwickelt und zählt heute zu den wichtigsten spektroskopischen Methoden in der organischen Chemie. Besonders seit der Einführung der zweidimensionalen NMR-Spektroskopie<sup>[3, 4]</sup> wurde die Kernspinresonanz das Mittel der Wahl, wenn es um die Struktur und Dynamik komplexer Moleküle geht. Neueste Entwicklungen auf diesem Gebiet beschäftigen sich u.a. mit der Messung anisotroper Wechselwirkungen zur Strukturbestimmung organischer Moleküle. Diese liefern wichtige Strukturparameter, da sie prinzipiell Rückschlüsse auf den Abstand der wechselwirkenden Kernspins und/oder deren Orientierung relativ zum statischen Magnetfeld  $B_0$  erlauben. Eine anisotrope Wechselwirkung, die Strukturinformationen liefert, ist die direkte Dipol-Dipol Wechselwirkung (dipolare Kopplung).

Voraussetzung für die Messung dieser Wechselwirkungen ist das Einbringen des Analyten in ein Orientierungsmedium (Alignmentmedium). Eine wichtige Eigenschaft dieses Mediums ist dessen Anisotropie, welche durch eine strukturelle Nahordnung hervorgerufen wird. Da die Anisotropie der Orientierungsmedien auf in ihr gelöste Moleküle übertragen wird, ermöglichen sie es orientierungsabhängige Eigenschaften und Wechselwirkungen beobachtbar zu machen. Besonderes Augenmerk muss bei Alignmentmedien auf die Stärke der Orientierung gelegt werden. Ein starker Grad an Orientierung führt sehr schnell zu hoch komplexen Spektren die nicht mehr routinemäßig ausgewertet werden können, sondern simuliert werden müssen.<sup>[5]</sup> Ein neuer Ansatz zur Bestimmung von Molekülkonformationen und -konfigurationen ist die Messung so genannter dipolarer Restkopplungen (residual dipolar couplings, RDCs)<sup>[6, 7]</sup>. Hierbei wird nur mit einem geringen Grad an Orientierung gearbeitet („Methode des schwachen Alignments“), was zu dipolaren Kopplungen führt, welche im Größenbereich der skalaren Kopplungen liegen und auswertbare Spektren liefern.

Die RDC-Methode fand bis vor kurzem hauptsächlich Anwendung in der Konformationsanalyse von Biomakromolekülen, da entsprechende Medien mit schwachem Alignment für wässrige Lösungen verfügbar waren.<sup>[8]</sup> Erst durch die Entwicklung von schwachen Alignmentmedien basierend auf organischen Lösungsmitteln konnte diese Methode in der organischen Strukturanalytik etabliert werden.<sup>[9-11]</sup>

Die gemessenen RDCs können mit berechneten RDCs einer vorgeschlagenen Struktur verglichen werden, auf diese Weise lassen sich Strukturvorschläge verifizieren oder falsifizieren. Für chirale Verbindungen lassen sich hierdurch Relativkonfigurationen

---

bestimmen. Um zusätzlich auch zwischen Enantiomeren differenzieren zu können, die Möglichkeit zu Absolutkonfigurationsbestimmung zu eröffnen, werden homochirale Alignmentmedien benötigt.

Die Bestimmung der absoluten Konfiguration mit RDCs ist – im Gegensatz zu den nachfolgenden Methoden – jedoch noch nicht etabliert. Dies liegt unter anderem auch daran, dass zu wenige homochirale Orientierungsmedien zur Verfügung stehen und deren Wechselwirkung mit dem gelösten Molekül zu wenig verstanden ist. Betrachtet man die zurzeit vorhandenen Methoden zur Absolutkonfigurationsbestimmung wird deutlich, dass sich die Entwicklung neuer homochiraler Alignmentmedien, sowie Studien zur Wechselwirkung eines Moleküls mit dem Alignmentmedien lohnt.

Die erste Enantiomerentrennung gelang PASTEUR<sup>[12]</sup> im Jahre 1847. Durch Kristallisation einer racemischen Tartrat-Mischung, wurden getrennte Enantiomere als enantiomorphe Kristalle erhalten. Diese konnten anhand ihrer ungleichen spezifischen Drehwinkel unterschieden werden. Mehr als hundert Jahre später, 1951, wurde von BIJVOET<sup>[13]</sup> mit der anomalen Röntgen-Beugung eine Methode entwickelt, welche die Bestimmung der absoluten Konfiguration von Molekülen ermöglicht. Allerdings muss hierfür der Analyt in kristalliner Form vorliegen. Zusätzlich fehlt es der anomalen Röntgen-Beugung an Molekülen, welche hauptsächlich aus leichten Atomen aufgebaut sind, an der Genauigkeit, welche die eindeutige Bestimmung der absoluten Konfiguration erlaubt.<sup>[14]</sup> Hier kann eine Derivatisierung helfen, jedoch wäre eine derivatisierungsfreie Methode zu bevorzugen. Auch konnten chiroptische spektroskopische Methoden, wie die optische Rotationsdispersion (ORD) und der Circular dichroismus (ECD und VCD) zur Enantiodifferenzierung etabliert werden. In Kombination mit ab initio Berechnungen, ermöglichen diese Methoden ebenfalls eine Absolut-Konfigurationsbestimmung.<sup>[15-18]</sup>

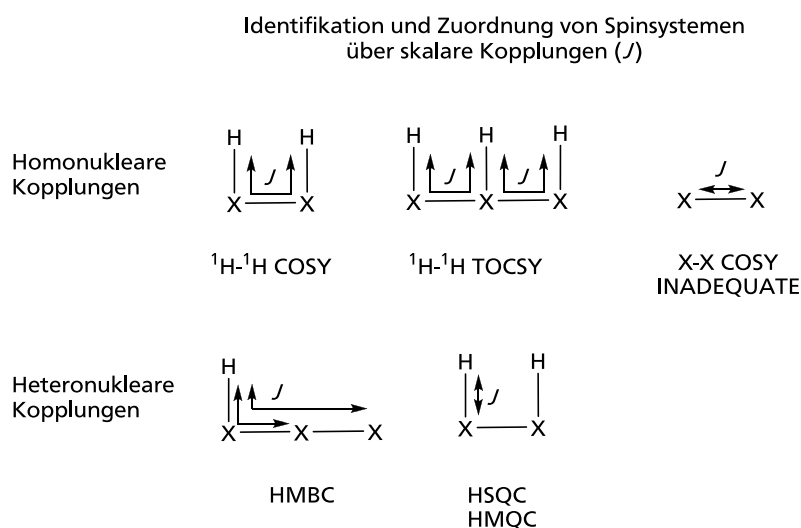
Eine alternative NMR-spektroskopische Methode besteht in der Umwandlung von Enantiomeren zu Diastereomeren. Dies kann entweder durch chemische Derivatisierung mit einem chiralen, nicht racemischen Substrat oder durch intermolekulare Koordination mit einem chiralen, nicht racemischen Reagenz realisiert werden. Auf diesem Wege besteht die Möglichkeit der Bestimmung der absoluten Konfiguration mittels NMR-Observablen. Am häufigsten wird die chemische Verschiebung verwendet.<sup>[19]</sup> Hauptnachteil dieser Methode besteht in der teilweise aufwendigen Derivatisierung. Könnte man die absolute Konfiguration mit RDCs bestimmen wäre dies eine derivatisierungsfreie Methode. Dementsprechend befassen sich aktuelle Entwicklungen auf dem Gebiet der NMR-Spektroskopie in anisotropen Medien mit der Entwicklung homochiraler nicht racemischer Alignmentmedien.

## 2 STAND DER FORSCHUNG

### 2.1 STRUKTURAUFKLÄRUNG MITTELS NMR

#### a) Konstitutionsbestimmung

Eine Strukturaufklärung mittels NMR basiert zunächst auf der Bestimmung der Konstitution mit anschließender Ermittlung der Konformation und Konfiguration. Die Konstitution wird durch Identifikation der Spinsysteme und anschließender Kombination zum Molekül bestimmt. Eine Zuordnung der Spinsysteme kann anhand der chemischen Verschiebung ( $\delta$ ) sowie der skalaren Kopplungen ( $J$ ) erfolgen. Mit Hilfe eindimensionaler ( $^1\text{H}$  und  $^{13}\text{C}$ -NMR) und vor allem zweidimensionaler NMR-Experimente wie z.B. COSY<sup>[20]</sup>, TOCSY<sup>[21]</sup>, HSQC<sup>[22]</sup>, HMQC<sup>[23]</sup>, HMBC<sup>[24]</sup>, ADEQUATE<sup>[25]</sup> oder INADEQUATE<sup>[26]</sup> ist die Bestimmung der Konstitution zweifelsfrei möglich. Alle diese Methoden beruhen auf der Korrelation über skalare Kopplungen (Abbildung 2-1).



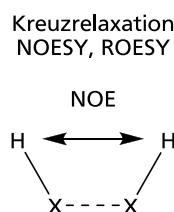
**Abbildung 2-1:** Zweidimensionale NMR-Experimente zur Bestimmung der Konstitution.

Skalare Kopplungen geben Auskunft über die Konnektivität der Atome im Molekül und können typischerweise über ein bis vier Bindungen beobachtet werden. Mittels  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  COSY und  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  TOCSY werden beispielsweise homonukleare Kopplungen zwischen Protonen beobachtet. Homonukleare Kopplungen zwischen  $^{13}\text{C}$ -Kernen können durch Doppelquanten-Spektroskopie (INADEQUATE) detektiert werden. Allerdings macht die geringe natürliche Häufigkeit an  $^{13}\text{C}$ -Kernen (ca. 1%) diese Methode sehr unempfindlich. Neben viel Messsubstanz sind lange Messzeiten vonnöten, so dass diese Methode nicht standardmäßig eingesetzt wird. Eine bessere Empfindlichkeit wird mit  $^1\text{H}$ -angeregten und  $^1\text{H}$ -detektierten ADEQUATE-Experimenten erreicht.

Neben homonuklearen Kopplungen können mit dem HSQC- oder dem HMQC-Experiment heteronukleare Kopplungen detektiert und für die Strukturbestimmung nutzbar gemacht werden. Beide Methoden nutzen Kopplungen zwischen einem Proton und einem Heteroatom (meistens Kohlenstoff) über eine Bindung ( $^1J_{\text{X-H}}$ ). Weiter reichende heteronukleare Kopplungen ( $^nJ_{\text{X-H}}$  ( $n = 2, 3, 4$ ), lassen sich mit Hilfe von  $^1\text{H-X}$  HMBC-Experimenten detektieren, wobei eine Unterscheidung zwischen  $^2J$ ,  $^3J$  und  $^4J$  Bindungssituationen nur bei Abschätzung der entsprechenden Kopplungskonstante möglich ist. Die bisher aufgeführten NMR-Experimente erlauben es in den meisten Fällen die Konstitution eines Moleküls eindeutig zu bestimmen.

#### *b) Konformations- und Konfigurationsbestimmung*

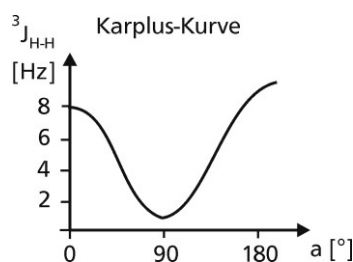
Nach erfolgreicher Konstitutionsbestimmung, versucht man anschließend die Konformation und Konfiguration, also die dreidimensionale Struktur des Moleküls zu ermitteln. Zu diesem Zweck werden Winkel- und Abstandsinformationen benötigt. Protonen-Protonen Distanzen können aus NOESY<sup>[27]</sup> und ROESY<sup>[28]</sup> Messungen erhalten werden.



**Abbildung 2-2:** Distanzinformation durch Kreuzrelaxationsexperimente.

Über den sogenannten Kern-Overhauser-Effekt<sup>[29]</sup> (NOE) (Abbildung 2-2) lassen sich räumlich benachbarte Kerne, selbst wenn diese nicht skalar miteinander koppeln, identifizieren. Das Prinzip beruht dabei auf Dipol-Dipol-Wechselwirkungen, die zu longitudinaler (NOESY) oder transversaler (ROESY) Kreuzrelaxation führen. Die Größe des NOE-Effektes ist abhängig vom Abstand ( $\sim r^{-6}$ ) der koppelnden Kerne. Deshalb lässt sich eine Korrelation nur bei einem Kernabstand unterhalb von ca. 4.5 Å detektieren, was den Einsatzbereich dieser Methode einschränkt und zur Akkumulation von Fehlern bei großen Molekülen führt. Die Hauptfehlerquelle liegt hierbei u.a im benötigten Kalibrationsabstand. Dieser wird mittels Integration eines Signales einer Korrelation mit bekanntem Abstand erhalten.

Diederwinkel können mittels der parametrisierten Karplus-Beziehungen<sup>[30]</sup> ermittelt werden. Dabei wird die Winkelabhängigkeit der skalaren  $^3J$ -Kopplung ausgenutzt (Abbildung 2-3).



**Abbildung 2-3:** Winkelabhängigkeit der  $^3J_{H-H}$  Kopplung zur Bestimmung von Diederwinkeln.

Von Nachteil ist, dass die  $^3J$ -Kopplung von zusätzlichen Parametern wie der Elektronegativität benachbarter Atome, Ringspannung etc. abhängt, was eine Parametrisierung für jedes zu untersuchende System erfordert. Dennoch lässt sich häufig mit Hilfe der Winkelinformation aus den  $^3J$ -Kopplungskonstanten und einer genügend großen Anzahl an Distanzinformationen aus NOE-Kontakten die Konformation, sowie die relative Konfiguration bestimmen.

Eine im Gegensatz zur Karplus-Beziehung parametrisierungsfreie Methode zur Bestimmung von Winkeln zwischen Bindungsvektoren stellt die kreuzkorrelierte dipolare Relaxation (CCR) von Doppel- (DQ) und Nullquantenkohärenzen (ZQ) dar.<sup>[31]</sup> Da meist eine Isotopenmarkierung der zu untersuchenden Substanz<sup>[32]</sup> notwendig ist, wird diese Methode in der organischen Strukturbestimmung nur selten angewendet.

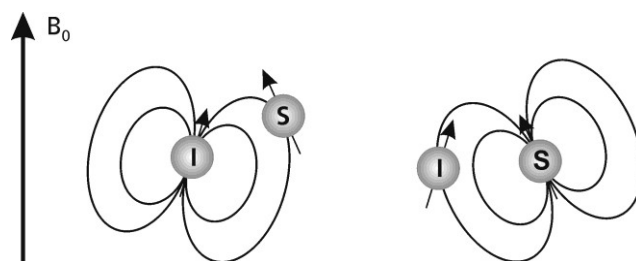
Mit den bisherigen Methoden können entweder Abstands- oder Winkelinformationen zwischen Bindungsvektoren bestimmt werden. Die Methode der residualen dipolaren Kopplungen (RDC)<sup>[33]</sup> kann Abstands- und Winkelinformationen liefern. Gegenüber der Karplus-Beziehung haben RDCs den Vorteil, dass sie parametrisierungsfrei sind. Weiterhin sind sie weiter reichend als NOE-Kontakte ( $\text{NOE} \sim r^{-6}$ ,  $\text{RDC} \sim r^{-3}$ ), was es ermöglicht internukleare Wechselwirkungen über größere Distanzen beobachten zu können. Darüber hinaus handelt es sich bei RDCs um globale Parameter. Sie sind demnach, anders als NOE-Kontakte und  $J$ -Kopplungen, nicht auf mehrere verbrückende Kontakte zur Bestimmung entfernter Distanzen bzw. Winkel angewiesen. Diese Vorteile in Verbindung mit ihrer hohen strukturellen Aussagekraft, haben RDCs auch in der Strukturaufklärung organischer Moleküle etabliert und zu einem wertvollen NMR-Parameter gemacht.

### 2.1.1 Anisotrope NMR-Parameter und deren Mittelung

In der NMR-Spektroskopie besitzen die chemische Verschiebung und die skalare Kopplung zweier Kernspins sowohl einen isotropen als auch anisotropen (orientierungsabhängigen) Anteil. Eine rein anisotrope Wechselwirkung ist beispielsweise die Quadrupolkopplung. Diese wird durch die Kopplung des Kernquadrupolmoments (Kernspin  $I > \frac{1}{2}$ ) mit dem Gradienten

des elektrischen Feldes seiner Elektronenhülle hervorgerufen. Eine weitere rein anisotrope Wechselwirkung ist die dipolare Kopplung.

Anders als die skalare Kopplung  $J$  (indirekte Dipol-Dipol Kopplung), welche die magnetische Wechselwirkung verschiedener Kernspins über chemische Bindungen charakterisiert, beschreibt die dipolare Kopplung  $D$  die direkte magnetische Wechselwirkung über den Raum (Abbildung 2-4). Diese ist abhängig von der Lage der wechselwirkenden Spins zueinander, relativ zum angelegten Magnetfeld und vom Abstand der koppelnden Kerne voneinander. Dementsprechend enthalten dipolare Kopplungen wichtige Abstands- und Winkelinformationen und machen sie somit für die Strukturaufklärung mit Hilfe der NMR-Spektroskopie interessant.

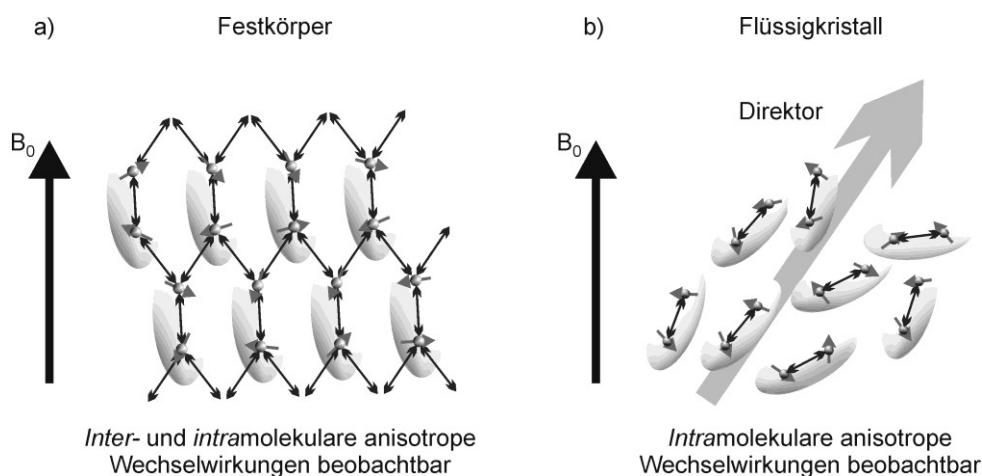


**Abbildung 2-4:** Kern I erzeugt zusätzlich zum statischen Magnetfeld  $B_0$  ein Magnetfeld am Ort des Kerns S, umgekehrt spürt I ein zusätzliches Magnetfeld von Kern S.<sup>[34]</sup>

In isotropen Lösungen sind die anisotropen Wechselwirkungen und damit auch die dipolare Kopplung nicht beobachtbar, da diese über die isotrope Reorientierung der Moleküle ausgemittelt wird. Demnach sind nur die isotropen Wechselwirkungen wie die indirekte Spin-Spin-Wechselwirkung und der isotrope Anteil der chemischen Verschiebung beobachtbar.<sup>[35]</sup> Im Festkörper ist die Bewegung der Moleküle hingegen sehr stark eingeschränkt, weshalb *inter-* und *intramolekulare* anisotrope Wechselwirkungen beobachtet werden. Dies hat zur Folge, dass Festkörperspektren von anisotropen Parametern dominiert werden, wodurch die Linienbreite der Signale stark zunimmt. Da *inter-* und *intramolekulare* Wechselwirkungen nicht mehr unterschieden werden können, ist eine Differenzierung der Beiträge der einzelnen Spins zum Signal nicht mehr eindeutig möglich.

Wird ein Molekül in ein Orientierungsmedium, wie z.B. eine flüssigkristalline Phase oder ein Polymergel eingebracht, so wird es zwar in seiner freien Bewegung eingeschränkt, dennoch werden *intermolekulare* Wechselwirkungen durch Reorientierung und Translation herausgemittelt. Die *intramolekularen* Wechselwirkungen hingegen werden nicht vollkommen auf null gemittelt. Da die verminderte Bewegungsfreiheit im zeitlichen Mittel zur Ausbildung einer Vorzugsorientierung führt - d.h. manche Orientierungen treten mit größerer Wahrscheinlichkeit auf als andere - werden anisotrope Wechselwirkungen, wie z.B. die

dipolare Kopplung, detektierbar. Aufgrund der induzierten Orientierung/Ausrichtung (engl. Alignment) von Molekülen, die in anisotropen Medien gelöst sind, werden diese Medien Alignmentmedien genannt.



**Abbildung 2-5:** Dipolare Kopplungen; a) im Festkörper und b) im Flüssigkristall.<sup>[34]</sup>

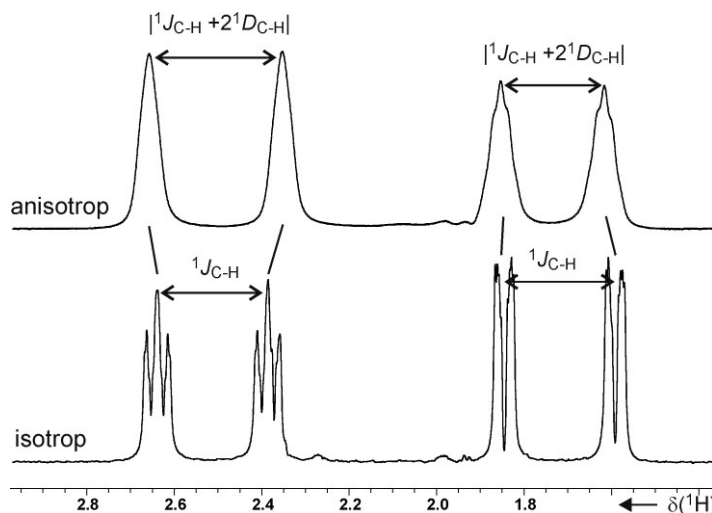
Da der Grad an Anisotropie eine große Auswirkung auf die Komplexität der Spektren hat, sollte dieser möglichst gering gehalten werden, um auswertbare NMR-Spektren zu erhalten. Ist das induzierte Alignment zu hoch, wird das Regime der schwachen Kopplung verlassen, was schnell zu komplizierten, evtl. nicht auswertbaren Kopplungsmustern führt. Des Weiteren werden aufgrund dipolarer Relaxation die Linienbreiten größer, was zu einem Verlust an Auflösung der Kopplungsfeinstruktur führen kann.

Erste Messungen von dipolaren Kopplungen an Molekülen, die in einem Flüssigkristall gelöst sind, wurden 1963 von SAUPE ET AL.<sup>[36]</sup> durchgeführt. Allerdings war der Grad an Anisotropie deutlich zu groß für den schwachen Kopplungsfall („strong Alignment“) und die ermittelten dipolaren Kopplungen von einigen kHz ermöglichten lediglich die Strukturaufklärung kleiner, symmetrischer Moleküle. Erst durch die Entwicklung von verdünnten flüssigkristallinen Phasen, die ein geringeres Alignment induzieren, konnte die Größe der dipolaren Kopplungen auf einige Hz reduziert werden. Dadurch wurde eine Auswertung ohne Simulation möglich. Dies wiederum ist die Grundbedingung um der Methode zu breiter Anwendbarkeit zu verhelfen. Dipolare Kopplungen, die durch schwach orientierende Medien beobachtbar sind („Methode des schwachen Alignments“), werden dipolare Restkopplungen (residual dipolar couplings, RDCs) genannt. RDCs liegen in der Größenordnung der skalaren Kopplungskonstante  $J$ , somit unterscheidet sich die Komplexität der Spektren kaum von der isotroper Lösungen. Da sich diese Arbeit mit der Entwicklung von schwach orientierenden Medien beschäftigt, wird im Weiteren nur noch auf diese Situation (schwache Orientierung) eingegangen.

Ist der schwache Kopplungsfall gegeben, so wird die dipolare Kopplung  $D$  im Spektrum als zusätzlicher Beitrag zur Linienaufspaltung (Gesamtkopplungskonstante  $T$ ) beobachtet. Die Gesamtkopplungskonstante setzt sich dabei folgendermaßen zusammen:

$$T = J + 2D \quad (1)$$

RDCs können dann nach Gleichung (1), durch die Differenzen der Kopplungskonstanten  $J$  im isotropen und  $T$  (totale Kopplung) im anisotropen Medium ermittelt werden (Abbildung 2-6).



**Abbildung 2-6:** Kopplungen zweier Protonen von IPC 11 im isotropen Medium (unten,  $\text{CDCl}_3$ ) und im anisotropen Medium (oben, PBLG in  $\text{CDCl}_3$ ).

Dabei kann die dipolare Kopplung einen positiven (Abbildung 2-6, links) oder negativen (Abbildung 2-6, rechts) Wert besitzen.

Da RDCs von der Orientierung der koppelnden Kerne zueinander und in Bezug auf das äußere Magnetfeld abhängen, bieten sie in Verbindung mit der Berechnung des Orientierungstensors (Alignmenttensor  $A$ ) (Kapitel 2.1.2), eine Grundlage zur Strukturaufklärung.

### 2.1.2 Strukturaufklärung mit Hilfe von RDCs

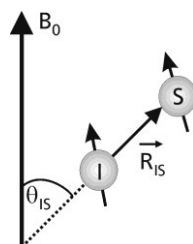
Im vorangegangenen Kapitel konnte erläutert werden, dass zur Messung von RDCs schwach orientierende Alignmentmedien benötigt werden. Auf diese wird im speziellen weiter unten noch eingegangen (Kapitel 2.2). Hier soll zunächst das prinzipielle Vorgehen zur Strukturaufklärung mittels RDCs erklärt werden.

Die direkte Dipol-Dipol Wechselwirkung kann für zwei isolierte Spins  $I$  und  $S$  durch folgenden Zusammenhang beschrieben werden:<sup>[33]</sup>



$$D_{IS} = -\frac{\mu_0 \gamma_I \gamma_S \hbar}{8\pi^2} \left\langle \frac{3 \cos^2 \theta_{IS} - 1}{2} \cdot \frac{1}{R_{IS}^3} \right\rangle \quad (2)$$

Hierbei stellen  $\mu_0$  die Permeabilität des Vakuums,  $\hbar$  die Plancksche Konstante ( $\hbar = h/2\pi$ ) und  $\gamma_I, \gamma_S$  die gyromagnetischen Verhältnisse der einzelnen Spins dar. Der Winkel  $\theta_{IS}$  ist der Winkel zwischen dem äußeren Magnetfeld  $B_0$  und dem Vektor, der die Spins I und S verbindet (Abbildung 2-7).



**Abbildung 2-7:** Die Spins I und S im Magnetfeld  $B_0$ .

Der Abstand  $R_{IS}$  der Spins wird durch den Betrag des Vektors  $\vec{R}_{IS}$  beschrieben. Falls I und S direkt über eine chemische Bindung verbunden sind, entspricht dieser Abstand der Bindungslänge. Gleichung (2) gibt somit die Winkel- und Abstandsabhängigkeit der RDCs an. Die spitzen Klammern  $\langle \rangle$  zeigen an, dass es sich hierbei um das zeitliche Mittel aller Orientierungen des Verbindungsvektors handelt. Für **flexible Komponenten** werden  $\theta_{IS}$  und  $R_{IS}$  zusätzlich über die intramolekulare Bewegung gemittelt, was die Interpretation von RDC-Daten für solche Verbindungen verkompliziert. Da im Zuge dieser Arbeit lediglich starre Verbindungen untersucht wurden, soll im Weiteren nur noch auf diese eingegangen werden. Für eine detaillierte Beschreibung zur Strukturaufklärung konformer flexibler Moleküle sei auf die Literatur verwiesen.<sup>[37, 38]</sup>

Für **starre Moleküle** ist die Zeitabhängigkeit der Reorientierung für alle Vektoren gleich, und  $\langle \theta \rangle$  gilt für alle gleichermaßen. Auf diesem Wege kann beispielsweise bestimmt werden, ob Bindungen parallel sind, da diese zu jedem Zeitpunkt den identischen Winkel mit dem Magnetfeld  $B_0$  einschließen. Für diese Bindungen werden dann RDCs der gleichen Größe beobachtet. Dieser Umstand kann beispielsweise verwendet werden, um axiale von äquatorialen Protonen in Sechsringen zu unterscheiden.<sup>[39]</sup>

Für die meisten Anwendungen ist es allerdings notwendig den Mittelungsprozess, also die Molekülreorientierung, mathematisch zu beschreiben. Normalerweise wird dieser Prozess und die daraus resultierende Orientierung des Moleküls im Alignmentmedium durch den sog. Alignmenttensor  $A$  beschrieben. Für einen edukativen Zugang zu diesem über den

---

Wahrscheinlichkeitstensor **P** sei der interessierte Leser auf einen Artikel von KRAMER ET AL.<sup>[40]</sup> verwiesen.

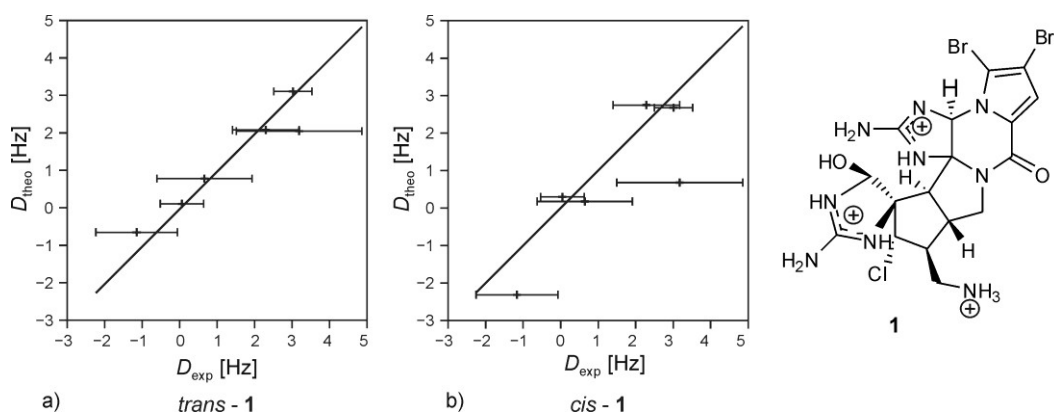
Unter der Annahme eines starren Moleküls beschreibt folgende Gleichung (3)<sup>[40]</sup> den direkten Zusammenhang zwischen dem Alignmenttensor **A** und der dipolaren Kopplungskonstante  $D_{IS}$ :

$$D_{IS} = -\frac{\mu_0 \gamma_I \gamma_S \hbar}{8\pi^2} \frac{1}{R_{IS}^3} \bar{\mathbf{r}}^T \mathbf{A} \bar{\mathbf{r}} \quad (3)$$

Dabei ist  $\bar{\mathbf{r}}$  der Einheitsvektor parallel zur Verbindungsachse der betrachteten Spins und  $\bar{\mathbf{r}}^T$  seine transponierte Form. Demnach ist es möglich aus **experimentellen RDCs** ( $D_{\text{exp}}$ ), zusammen mit einem **Strukturvorschlag**, den Alignmenttensor **A** zu berechnen und somit die gemittelte Ausrichtung des Moleküls im Magnetfeld zu bestimmen. Der Tensor **A** ist dabei eine symmetrische, spurlose 3×3 Matrix und enthält demnach fünf unabhängige Elemente. Folglich werden fünf linear unabhängige RDCs für seine Berechnung benötigt. Umgekehrt ist es möglich aus einem bekannten Alignmenttensor **A** und einem Strukturvorschlag **theoretische RDCs** ( $D_{\text{theo}}$ ) für beliebige Spinpaare *IS* im Molekül vorherzusagen. Strukturelle Information erhält man allerdings nur, wenn mehr als fünf RDCs verwendet werden.

Zunächst wird aus den experimentellen RDCs und einem gegebenen Strukturvorschlag der Alignmenttensor berechnet. Dies geschieht durch Lösen des nun überbestimmten Gleichungssystems. Die beste Lösung erhält die für den Strukturvorschlag theoretisch zu beobachtenden RDCs  $D_{\text{theo}}$ . Diese Prozedur wird für unterschiedliche Strukturvorschläge (beispielsweise unterschiedliche Konfigurationen) durchgeführt. Der Strukturvorschlag mit der besten Übereinstimmung zwischen  $D_{\text{exp}}$  und  $D_{\text{theo}}$  entspricht dann der wahrscheinlicheren Struktur des Moleküls.

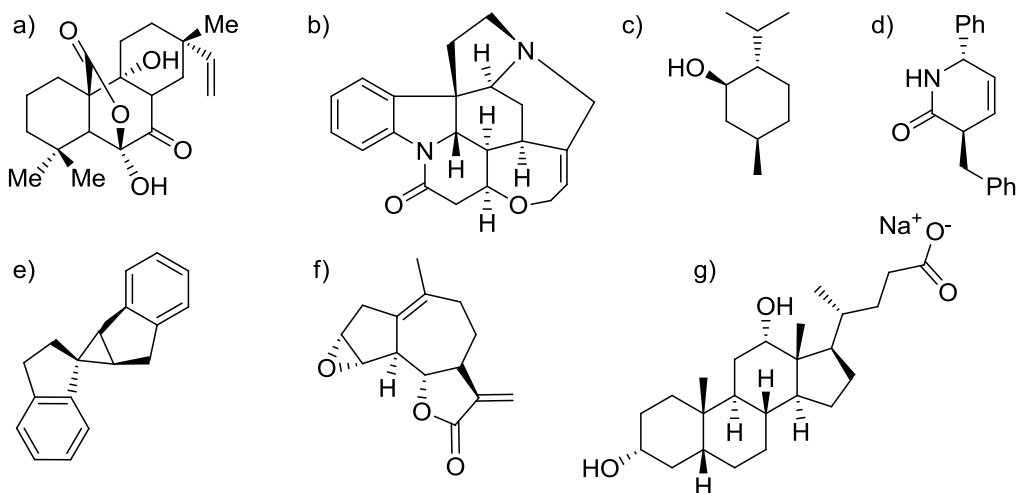
Ein Beispiel für dieses Vorgehen ist die Konfigurationsbestimmung von Dibromopalau'amin **1**. Mit Hilfe von RDCs konnte hierbei eine ungewöhnliche *trans*-Verknüpfung der beiden Fünfringe verifiziert werden (Abbildung 2-8).



**Abbildung 2-8:** Vergleich der theoretischen mit den experimentellen RDCs von Dibromopalau´amin **1** mit a) *trans*-Verknüpften Fünfringen und b) *cis*-Verknüpften Fünfringen.<sup>[17]</sup>

Ein Nachteil dieses Verfahrens ist, dass für alle möglichen Strukturen (Konfigurationen/ Konformationen) dieser „Fitting Prozess“ durchlaufen werden muss, dies kann bei großen Molekülen lange Zeit in Anspruch nehmen. Sind nur fünf RDCs bekannt, ergibt jeder Strukturvorschlag einen idealen Fit und es kann keine Strukturinformation erhalten werden. Je mehr dipolare Restkopplungen bekannt sind, umso besser kann zwischen den Vorschlägen unterschieden werden.

Die Vielzahl der mit Hilfe von RDCs aufgeklärten starren Strukturen zeigt die Leistungsfähigkeit dieser Methode auf. Beispielsweise gelang COURTIEU ET AL. die eindeutige Zuordnung der *syn*- und *anti*-Protonen (bezüglich der Doppelbindung) in Norbornen. Dies war vorher mit NMR-Spektroskopie in isotroper Umgebung nicht möglich.<sup>[41]</sup> Ebenfalls konnten für starre Moleküle diastereotope Protonen/Gruppen (siehe Abbildung 2-9 a, b, c) oder die relative Konfiguration (siehe Abbildung 2-9 d, f, e, g) mittels RDCs eindeutig bestimmt werden.



**Abbildung 2-9:** Strukturen, die mit Hilfe von RDCs verifiziert werden konnten: a) Sphaeropsidin A,<sup>[42]</sup> b) Strychnin,<sup>[9]</sup> c) Menthol,<sup>[10]</sup> d) Dihydropyridon,<sup>[11]</sup> e) Spiroindene,<sup>[43]</sup> f) Ludartin,<sup>[44]</sup> g) Natrium Cholat.<sup>[45]</sup>

---

## 2.2 ALIGNMENTMEDIEN

Alignmentmedien sind seit den 1960-er Jahren (SAUPE<sup>[36]</sup>) in der NMR-Spektroskopie für Strukturaufklärung bekannt. Allerdings handelte es sich damals vorwiegend um sehr stark orientierende Medien, was sehr komplexe Spektren, die nicht routinemäßig ausgewertet werden können, zur Folge hatte. Aus diesem Grund konnten meist nur hochsymmetrische Verbindungen<sup>[46]</sup> auf ihre Struktur hin untersucht werden.

Erst seit der Einführung von schwach orientierenden Medien<sup>[7]</sup> Mitte der 1990-er Jahre finden Alignmentmedien in zunehmenden Maße Verwendung in der Strukturaufklärung. Zunächst wurden wasserbasierte Medien in großen Umfang in der Biochemie, zur Untersuchung der Konformation von Proteinen und anderen Biomolekülen eingesetzt. Hier werden verschiedene Medien wie flüssigkristalline Phasen, Polymergele und paramagnetische Tags standardmäßig eingesetzt.<sup>[8]</sup>

Allerdings werden zur Untersuchung von organischen Molekülen häufig organische Lösungsmittel benötigt. Erst durch aktuelle Entwicklungen auf dem Gebiet der Alignmentmedien sind auch auf organischen Lösungsmitteln basierende schwach orientierende Medien verfügbar. Hierbei werden zwei Klassen an Orientierungsmedien verwendet, zum einen lyotrop flüssigkristalline Phasen<sup>[47]</sup> und zum anderen gestreckte oder gestauchte Polymergele<sup>[48]</sup> (SAG, *strain induced Alignment in a Gel*). Die oben erwähnten paramagnetischen Tags finden in organischen Lösungsmitteln keine Anwendung und werden dementsprechend in dieser Arbeit nicht weiter behandelt.

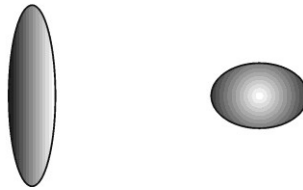
### 2.2.1 Flüssigkristalline Phasen

Hier soll eine kurze Einführung in die Termini der flüssigkristallinen Phasen gegeben werden. Dabei liegt das Hauptaugenmerk auf für diese Arbeit relevante Begriffe. Für einen umfassenderen Einblick in die Thematik sei auf die Literatur verwiesen.<sup>[49, 50]</sup>

Bereits 1889 definierte LEHMANN<sup>[51]</sup> eine flüssigkristalline Phase (LC-Phase) als thermodynamisch stabilen Zustand, dessen Eigenschaften zwischen der flüssigen Phase und dem festen Zustand liegen. Aufgebaut sind LC-Phasen aus sogenannten Mesogenen. Hierbei handelt es sich um einzelne Moleküle oder auch Molekülaggregate, welche eine Formanisotropie aufweisen. Diese Anisotropie kann als Stäbchenform (prolat) oder als Scheibchenform (oblat) auftreten, wobei die Geometrie der jeweiligen Mesogene als kalamitisch bzw. diskotisch bezeichnet wird.

kalamitisch

diskotisch



**Abbildung 2-10:** Schematische Darstellung der zwei Gruppen formaniotroper Mesogene.

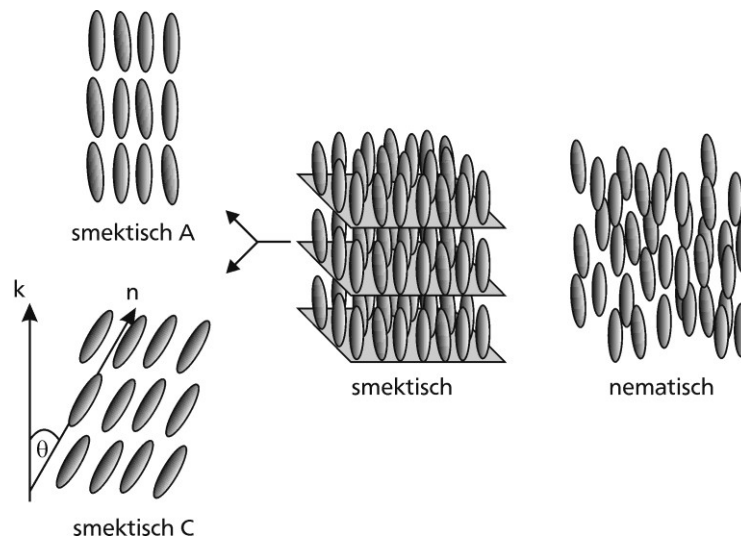
Aufgrund dieser geometrischen Form weisen die Mesogene in einer LC-Phase eine Vorzugsorientierung auf, welche durch den sogenannten „Direktor“ beschrieben wird.

LC-Phasen werden zunächst in zwei Gruppen eingeteilt:

- 1) Thermotrope flüssigkristalline Phasen (TLC-Phasen)
- 2) Lyotrop flüssigkristalline Phasen (LLC-Phasen)

Bei TLC-Phasen findet der Übergang vom Feststoff zur LC-Phase infolge einer **Temperaturveränderung** statt. LLC-Phasen dagegen setzen sich aus dem Mesogen und einem zusätzlichen Lösungsmittel zusammen. Der Übergang von der flüssigen Phase zur LC-Phase kann hier auch (zusätzlich zur Temperatur) über eine **Konzentrationsänderung** induziert werden. Die minimale Konzentration, bei welcher eine vollständig ausgebildete LC-Phase vorliegt, wird als **kritische Konzentration** bezeichnet. Diese hängt von verschiedenen Faktoren wie dem Mesogen, dem Lösungsmittel und der Temperatur ab.

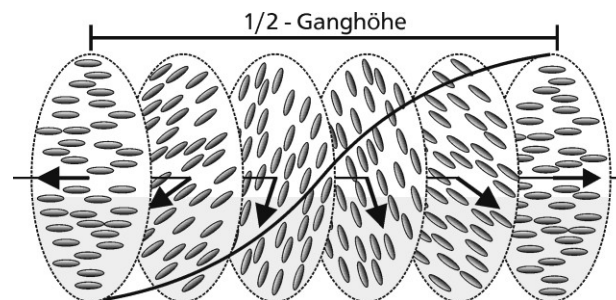
Weiterhin lassen sich LC-Phasen anhand des Grades der Positionsfernordnung ihrer Mesogene einteilen. Den geringsten Ordnungsgrad weist die sogenannte **nematische Phase** (N) auf, hier tritt keine Positionsfernordnung auf. **Smektische Phasen** dagegen zeichnen sich durch eine höherdimensionale Positionsfernordnung (Schichten) aus. Die zwei häufigsten Vertreter sind hierbei die Phasen smektisch A (SmA) und smektisch C (SmC).



**Abbildung 2-11:** Schematische Darstellung der Positionsfernordnung von nematischen, smektisch A und smektisch C LC-Phasen.

Die oben genannten Phasen, SmA und SmC, weisen eine eindimensionale Positionsfernordnung in Schichten auf. Innerhalb dieser Schichten sind die Mesogene frei beweglich. SmC wird zudem durch den Kippwinkel  $\theta$  zwischen der Schichtnormalen  $k$  und dem Direktor  $n$  charakterisiert.

Für homochirale Mesogene kann zudem der Sonderfall einer **cholesterischen Phasenmorphologie** auftreten. Hierbei handelt es sich um eine nematische Phase mit helikaler Überstruktur (Abbildung 2-12).

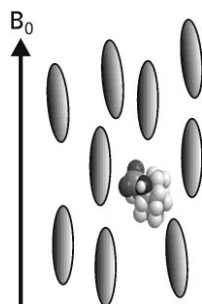


**Abbildung 2-12:** Schematische Darstellung einer cholesterischen LC-Phase. Die schwarzen Pfeile zeigen jeweils die Richtung des Direktors an.

Die helikale Überstruktur entsteht durch Verdrillung einzelner Schichten, in welchen die Mesogene jeweils in einer nematischen Ordnung vorliegen. Der Direktor erfährt eine kontinuierliche Änderung. Durch Anlegen eines starken Magnetfeldes kann diese Überstruktur aufgebrochen werden, wodurch wiederum eine nematische Phase erhalten wird.<sup>[52]</sup>

### 2.2.2 LC-Phasen als Alignmentmedien

Die oben beschriebene Vorzugsorientierung der Mesogene einer LC-Phase kann auf eine, in der Phase gelösten Analyten übertragen werden (Abbildung 2-13). Mittels NMR-Spektroskopie sind dann anisotrope Parameter, wie beispielsweise RDCs, des Analyten zugänglich.



**Abbildung 2-13:** Schematische Darstellung eines Analyten, orientiert in einer nematischen LLC-Phase im Magnetfeld  $B_0$ .

Das erste flüssigkristalline Alignmentmedium in der NMR Spektroskopie wurde bereits 1963 von SAUPE ET AL.<sup>[36]</sup> eingeführt. Hierbei handelte es sich um eine **thermotrope**, nematische LC-Phase. Weitere thermotrope LC-Phasen wurden, u.a. von SNYDER,<sup>[53, 54]</sup> DAILEY<sup>[55]</sup> und LUCKHURST<sup>[56]</sup> untersucht. Allerdings war die Stärke des induzierten Alignments jeweils zu hoch, um die erhaltenen Spektren nach den in Kapitel 2.1.2 vorgestellten Methoden auszuwerten. Erst durch den Einsatz **lyotrop flüssigkristalliner Phasen** (LLC-Phasen) konnte das induzierte Alignment deutlich gesenkt und die Methode auch Nicht-Spezialisten zugänglich gemacht werden.

Zur Bestimmung von RDCs in LLC-Phasen, die auf organischen Lösungsmitteln basieren, wurden bisher hauptsächlich die Homopolypeptide Poly- $\gamma$ -benzyl-L-glutamat (PBLG),<sup>[9, 11]</sup> und Poly- $\gamma$ -ethyl-L-glutamat (PELG) eingesetzt.<sup>[47]</sup> Poly- $\epsilon$ -carbobenzyloxy-L-lysin (PZLL)<sup>[57]</sup> dagegen wurde bisher, bis auf wenige Ausnahmen,<sup>[58]</sup> fast ausschließlich zur Bestimmung des Enantiomerenüberschusses mittels  $^2\text{H}$ -NMR verwendet (siehe Kapitel 2.3). Eigene Untersuchungen von PZLL basierten LLC-Phasen deuten auf ein zu starkes induziertes Alignment hin, was die Extraktion von RDCs verhindert (siehe Kapitel 5.2).

Im Jahr 2003 wurden homopolypeptidbasierte LLC-Phasen erstmals direkt zur Strukturaufklärung kleiner organischer Moleküle verwendet. Von GRIESINGER ET AL.<sup>[10]</sup> konnten RDCs von Menthol in einer PBLG LLC-Phase gemessen und zur Unterscheidung diastereotoper Protonen herangezogen werden. THIELE ET AL.<sup>[9]</sup> konnten mit Hilfe einer PBLG LLC-Phase diastereotopie Protonen in Strychnin unterscheiden und somit ein *proof of principle* für den Einsatz von RDCs zur Bestimmung der relativen Konfiguration liefern.

Aufgrund der starken induzierten Orientierung von PBLG konnten lediglich RDCs zweier diastereotoper Protonen erhalten werden. Durch den Einsatz einer PELG LLC-Phase, welche eine geringere Alignmentstärke aufweist, gelang schließlich die Extraktion aller RDCs diastereotoper Protonen.<sup>[47]</sup>

MARX ET AL. konnten die Aligmenteigenschaften des PBLGs, durch die Synthese einer hochmolekularen Variante, signifikant verbessern. Somit gelang die Messung von  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  RDCs, beider Enantiomere des Analyten IPC 11, mit hoher Genauigkeit. Dies erlaubte, nach Berechnung der jeweiligen Alignmenttensoren, eine gute Quantifizierung der Enantiomeren-differenzierung.<sup>[59]</sup> Dank dieser Weiterentwicklung und der Toleranz gegenüber vielen organischen Lösungsmitteln, eignet sich PBLG für eine Vielzahl von Analyten.

Neuere Entwicklungen LLC-Phasen basierter Alignmentmedien befassen sich hauptsächlich mit helikal chiralen nicht-Biopolymeren. Von DAMA ET AL.<sup>[60]</sup> wurden 2012 Polyisocyanide (PIC) als Alignmentmedien beschrieben. Zudem konnte von der Arbeitsgruppe REGGELIN gezeigt werden, dass sich auch LLC-Phasen, basierend auf Polyguanidinen (PG)<sup>[61]</sup> und Polyacetylenen (PA),<sup>[62]</sup> als Alignmentmedien eignen. In der folgenden Tabelle ist eine Auflistung von mit LLC-Phasen kompatiblen und inkompatiblen Lösungsmitteln, der oben genannten Polymere, gegeben.

**Tabelle 2-1:** Kompatible (o) und inkompatible (x) Lösungsmittel für LLC-Phasen bildende Polymere, zum Einsatz als Alignmentmedien.

Polymer	$\text{CDCl}_3$	DMSO	DCM	$\text{CCl}_4$	Toluol	Benzol	THF	DMF	Pyridin	EE	Dioxan	Aceton
PBLG	o	30% <sup>1</sup>	o	30% <sup>1</sup>	x	o	o	o	o	-	o	x
PELG	o	-	x	-	x	x	x	x	-	o	-	x
PZLL	o	-	o	30% <sup>1,2</sup>	-	-	-	o	-	-	-	x
PG	o	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
PA	o	-	-	o	o	o	30% <sup>1</sup>	-	-	-	-	30% <sup>1</sup>
PIC	o	-	o	-	-	-	o	-	-	-	-	-

<sup>1</sup>in  $\text{CDCl}_3$ , <sup>2</sup>höhere Konzentrationen nicht getestet, - keine Angabe.

Für Polyacetylene konnte eine deutlich stärkere Enantiomerendifferenzierung des Analyten IPC 11, im Vergleich zu PBLG gezeigt werden.<sup>[62]</sup> Zudem weist die induzierte Orientierung der PAs eine starke Temperaturabhängigkeit auf. Dies ermöglicht die Bestimmung verschiedener Alignmenttensoren für ein und dasselbe Molekül in der gleichen Probe.<sup>[63]</sup> Polyguanidine zeichnen sich ebenfalls durch eine starke enantiomerendifferenzierende Wirkung aus. Allerdings weisen diese insgesamt ein zu starkes Alignment auf.<sup>[61]</sup>



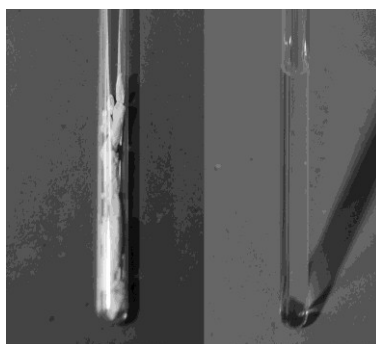
Ein genereller Nachteil von LLC-Phasen basierten Alignmentmedien besteht in einer nicht freien Skalierbarkeit der Orientierungsstärke. Bis zu einem gewissen Grad kann diese über die Mesogenkonzentration eingestellt werden. Allerdings hängt die minimale Alignmentstärke von der **kritischen Konzentration** des jeweiligen Mediums ab. Ziel ist es diese kritische Konzentration möglichst gering zu halten, da häufig mit steigender Konzentration und somit stärkerer Orientierung, deutlich komplexere und schwer auswertbare NMR-Spektren erhalten werden.

Für PBLG konnte gezeigt werden, dass die Kettenlänge des Polymers einen Einfluss auf die kritische Konzentration und damit auf das induzierte Alignment hat.<sup>[64]</sup> Ein hoher Polymerisationsgrad hat eine Verringerung der kritischen Konzentration und damit kleinere dipolare Kopplungen zur Folge. Die niedrigere Konzentration der PBLG LLC-Phase führt zu schmalere Linien und einem besseren Signal-Rausch-Verhältnis.

Wenn die niedrigste erreichbare kritische Konzentration immer noch eine zu starke Orientierung des gelösten Moleküls zur Folge hat, kann nur noch durch die Methode des „variable angle sample spinning“ (VASS)<sup>[65, 66]</sup> die Stärke der Orientierung skaliert werden.

Ein weiterer Nachteil von LLC-Medien besteht in gelegentlichen Inkompatibilitäten zwischen dem Analyten und der anisotropen Phase. In diesem Fall muss auf ein alternatives Alignmentmedium zurückgegriffen werden. Zudem ist bisher kein LLC-Medium bekannt, welches reines DMSO toleriert. Allerdings konnte von MARX ET AL.<sup>[67]</sup> gezeigt werden, dass hochmolekulares PBLG in DMSO/ $\text{CDCl}_3$  (30/70) eine stabile LLC-Phase ausbildet.

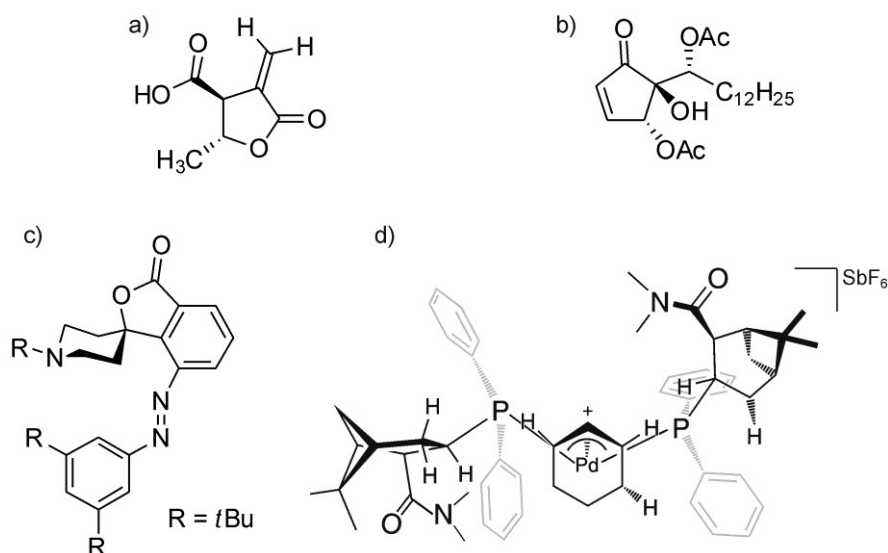
Gegenüber den Polymergelen (Kapitel 2.2.3) bieten die flüssigkristallinen Phasen den Vorteil einer schnelleren Probenpräparation, da die Quellzeit und Diffusion des Analyten in das Alignmentmedium entfällt. Das Polymer muss lediglich gelöst werden (Abbildung 2-14).



**Abbildung 2-14:** NMR-Probenröhrchen mit Poly- $\gamma$ -benzyl-L-glutamat (PBLG) gefüllt (links) und als LLC-Phase in  $\text{CDCl}_3$  (rechts).

Ein weiterer Vorteil gegenüber vielen Polymergelen, ist die einhändig helikale Struktur der oben genannten Polymere. Sie bieten somit die Möglichkeit zur Enantiodifferenzierung.

Neben den bereits erwähnten Beispielen (Norbornen,<sup>[41]</sup> Strychnin,<sup>[9]</sup> Menthol<sup>[10]</sup> und Dihydropyridon<sup>[11]</sup> (siehe Kapitel 2.1.2)), zeigen die folgenden Beispiele die breite Anwendbarkeit von LLC-Phasen in der Strukturaufklärung. Zum einen konnte mit Hilfe einer PBLG LLC-Phase die relative Konfiguration des flexiblen Methylen- $\gamma$ -Butyrolacton<sup>[68]</sup> (Abbildung 2-15, a)) bestimmt werden. Andererseits konnte die Struktur des Hygrophorons A, sowie die eines photoschaltbaren Organokatalysators aufgeklärt werden (Abbildung 2-15, b) bzw. c)). Weiterhin konnten BÖTTCHER ET AL. die Struktur eines feuchtigkeit- und luftempfindlichen Pd-Komplexes – welcher das Schlüsselintermediat einer Palladium katalysierten, enantioselektiven allylischen Substitution darstellt - ermitteln<sup>[69]</sup> (Abbildung 2-15, d)).



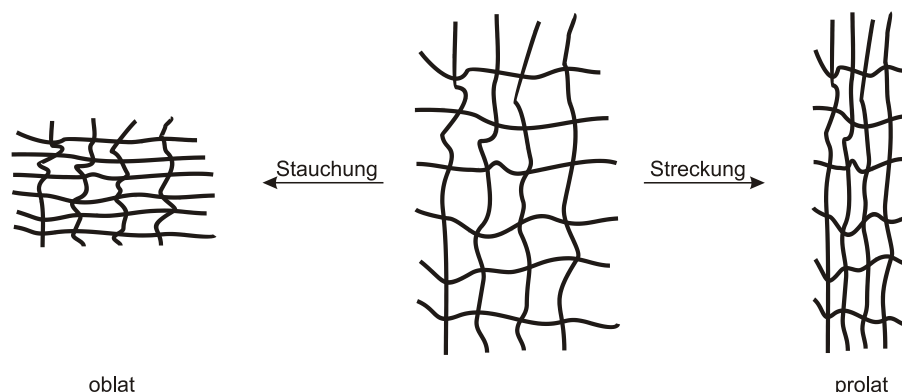
**Abbildung 2-15:** Mit Hilfe von LLC-Phasen (hier PBLG) als Alignmentmedium aufgeklärte Strukturen. a) Methylen- $\gamma$ -Butyrolacton,<sup>[68]</sup> b) 4,6-Diacetylhygrophoron A,<sup>[70]</sup> c) photoschaltbarer Organokatalysator,<sup>[71]</sup> d) Pd-Komplex.<sup>[69]</sup>

### 2.2.3 Polymergele (SAG)

Der sogenannte *strain induced alignment in a gel* (SAG) Effekt wurde erstmals von GENT ET AL.<sup>[72]</sup> beschrieben. Durch Streckung eines gequollenen Polyisopren-Gels konnten anisotrope Eigenschaften wie die Doppelbrechung beobachtet werden.

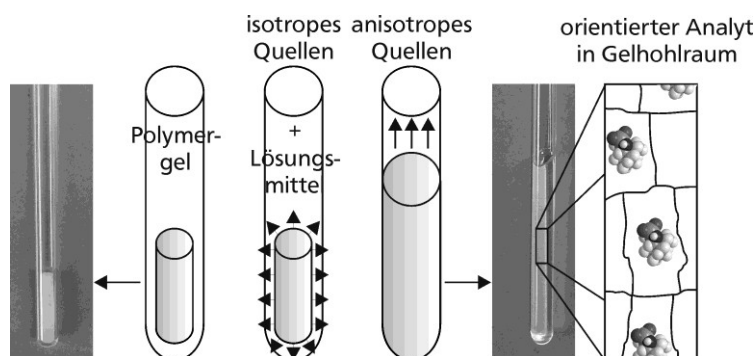
Normalerweise nehmen Hohlräume eines quervernetzten, elastomeren Polymers eine zufällige Form an. Durch Strecken des Gels nimmt der Hohlraum einen prolatischen Charakter an. Ebenso kann durch Stauchung ein oblater Charakter erhalten werden (Abbildung 2-16). Dieser

anisotrope Charakter kann auf ein Molekül, welches in den Hohlraum eingebracht wird, übertragen werden.



**Abbildung 2-16:** Reaktion eines quervernetzten, elastomeren Polymers auf externen Stress. Abbildung entnommen aus.<sup>[73]</sup>

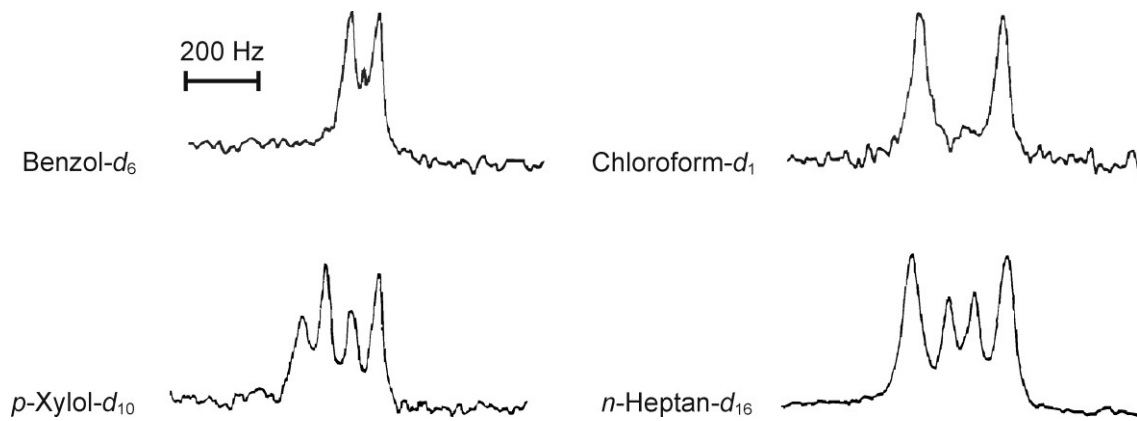
Zur Bestimmung von RDCs mittels Polymergelen wird der Analyt zusammen mit dem Lösungsmittel und einem entsprechenden Polymergelstäbchen in ein NMR-Röhrchen gegeben. Das Polymer quillt auf (Abbildung 2-17) und sobald der Durchmesser des gequollenen Gels größer ist als der des NMR-Röhrchens werden Scherkräfte wirksam, welche die gewünschte anisotrope Umgebung erzeugen. Diese einfache Probenpräparation stellt einen großen Vorteil von Polymergelen dar, außerdem lässt sich die Stärke des Alignments durch den **Durchmesser des Polymerstabes** nahezu beliebig steuern. Darüber hinaus ist dieses auch über den **Quervernetzungsgrad** oder durch die Anwendung des sogenannten **Stretching Apparatus**<sup>[74-76]</sup> regulierbar.



**Abbildung 2-17:** Prinzip der Probenpräparation eines SAG Alignmentmediums.

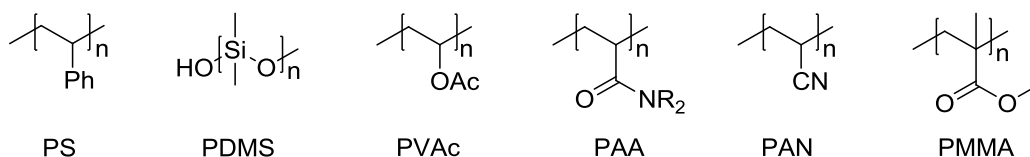
Von Nachteil sind allerdings häufig deutliche  $^1\text{H}$ -Restsignale des Polymergels, lange Quellzeiten und die langsame Diffusion des Analyten in das gequollene Gel. Zudem werden Polymergele in der Regel radikalisch oder durch Bestrahlung mit beschleunigten Elektronen quervernetzt, was freie radikalische Zentren im Gelnetzwerk zur Folge haben kann.

DELOCHE und SAMULSKI<sup>[77]</sup> konnten im Jahre 1981 zeigen, dass in Chloroform- $d_1$ , Benzol- $d_6$ ,  $p$ -Xylol- $d_{10}$  und  $n$ -Heptan- $d_{16}$  gequollener Gummi eine anisotrope Umgebung erzeugt. Maß hierfür war die Quadrupolaufspaltung des Deuteriumsignals der jeweiligen deuterierten Lösungsmittel (Abbildung 2-18).



**Abbildung 2-18:**  $^2\text{H}$ -NMR Spektren verschiedener deuterierter Lösungsmittel in gequollenem, gestrecktem Gummi.<sup>[77]</sup>

Die Messung von RDCs in einem, auf organischen Lösungsmitteln basierendem Polymergel gelang erstmals LUY ET AL.<sup>[48]</sup> im Jahr 2004 mit quervernetztem Polystyrol (PS). Nach diesen Erkenntnissen konnten weitere gestreckte oder gestauchte Polymergele unterschiedlicher vernetzter Polymere, wie z.B. Polydimethylsiloxan (PDMS)<sup>[43]</sup>, Polyvinylacetat (PVAc)<sup>[42]</sup>, Polyacrylamid (PAA)<sup>[78]</sup>, Polyacrylnitril (PAN),<sup>[79]</sup> Polymethylmethacrylat (PMMA)<sup>[44]</sup>, Polyurethan (PU)<sup>[80]</sup> und Gelatine,<sup>[81]</sup> entwickelt werden.



**Abbildung 2-19:** Auswahl an Polymeren, die nach Quervernetzung als SAG-Medien eingesetzt werden.

Dabei decken die vorgestellten Gele eine große Breite an organischen Lösungsmitteln ab. PS und PMMA können beispielsweise in  $\text{CDCl}_3$ , PDMS in Hexan, DCM oder THF eingesetzt werden. Neben diesen unpolaren Lösungsmitteln lassen sich aber auch polare Lösungsmittel wie DMSO in PAN und PAA oder Methanol in PVA einsetzen. Besonders die Kompatibilität mit DMSO, welches häufig zur Untersuchung von Naturstoffen eingesetzt wird, stellt hierbei einen großen Vorteil gegenüber den oben erwähnten LLC-Phasen dar.

Folglich lassen sich RDCs in Polymergelen mit fast allen gängigen Lösungsmitteln bestimmen. Die folgende Tabelle fasst die SAG Medien sowie die einsetzbaren Lösungsmittel zusammen.

**Tabelle 2-2:** SAG Medien und deren kompatiblen Lösungsmittel.

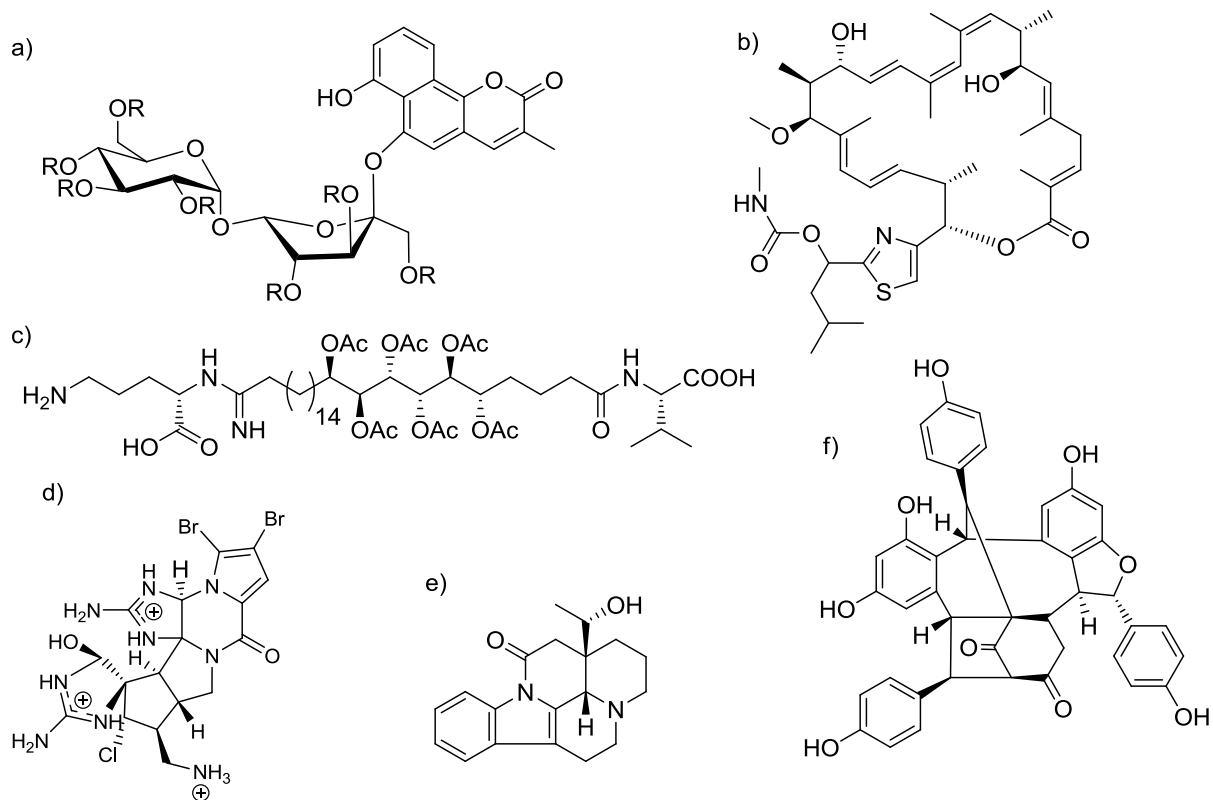
Gel	Kompatible Lösungsmittel	chiral
<b>Gelatine</b> <sup>[81]</sup>	D <sub>2</sub> O	ja
<b>e-Gelatine</b> <sup>[82]</sup>	D <sub>2</sub> O, DMSO	ja
<b>Polyacrylamid</b> <sup>[78, 83-85]</sup>	D <sub>2</sub> O, DMSO, CD <sub>3</sub> OD, DMF	teilweise <sup>[84]</sup>
<b>Polyacrylnitril</b> <sup>[79]</sup> / <b>dPAN</b> <sup>[86]</sup>	DMSO, DMF	nein
<b>Polyvinylacetat</b> <sup>[42]</sup>	DMSO, DMF, CD <sub>3</sub> CN, CD <sub>3</sub> OD, Aceton, C <sub>6</sub> D <sub>6</sub> , CDCl <sub>3</sub> , CD <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , THF, EE, Dioxan	nein
<b>Polymethylmethacrylat</b> <sup>[44]</sup>	CD <sub>3</sub> CN, Aceton, C <sub>6</sub> D <sub>6</sub> , CDCl <sub>3</sub> , CD <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , EE	nein
<b>Polystyrol</b> <sup>[87, 88]</sup> / <b>dPS</b> <sup>[89]</sup>	CDCl <sub>3</sub> , CD <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , C <sub>6</sub> D <sub>6</sub> , THF, Dioxan, Toluol	nein
<b>Polydimethylsiloxan</b> <sup>[43]</sup>	CDCl <sub>3</sub> , CD <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , C <sub>6</sub> D <sub>6</sub> , THF, Dioxan, Hexan	nein
<b>Polyurethan</b> <sup>[80]</sup>	Aceton, CD <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , TFE, EE, Hexan	nein

Vernetztes Polystyrol wird beispielsweise mittels Copolymerisation von Styrol und Divinylbenzol synthetisiert. Die Alignmentstärke kann hier über die Kettenlänge und den Vernetzungsgrad gesteuert werden. Auch bei vernetztem Polydimethylsiloxan kann beobachtet werden, dass die Alignmentstärke vom Vernetzungsgrad und der Kettenlänge abhängt. Polydimethylsiloxan bietet weiterhin den Vorteil, dass das Polymerrestsignal bei 0 ppm liegt und somit selten Analytsignale überdeckt.

Von PAN und PS ist zudem mit dPAN<sup>[86]</sup> und dPS<sup>[89]</sup> eine volldeuterte Variante bekannt. Diese weisen keine Polymerrestsignal im <sup>1</sup>H-NMR Spektrum auf, was vor allem bei geringen Analytmengen einen großen Vorteil darstellt.

Ein weiterer Vorteil gegenüber den oben erwähnten LLC-Phasen besteht in der chemischen Stabilität der Polymernetzwerke. Beispielsweise gelang die Orientierung von hochreaktivem *n*-Butyllithium in einem PS-Gel.<sup>[90]</sup>

Polymergele finden heute schon breite Anwendung in der Strukturaufklärung. Bisher konnte eine Vielzahl an teilweise komplexen Strukturen dank RDCs, die mit Hilfe von Gelen ermittelt wurden, aufgeklärt werden (Abbildung 2-20).



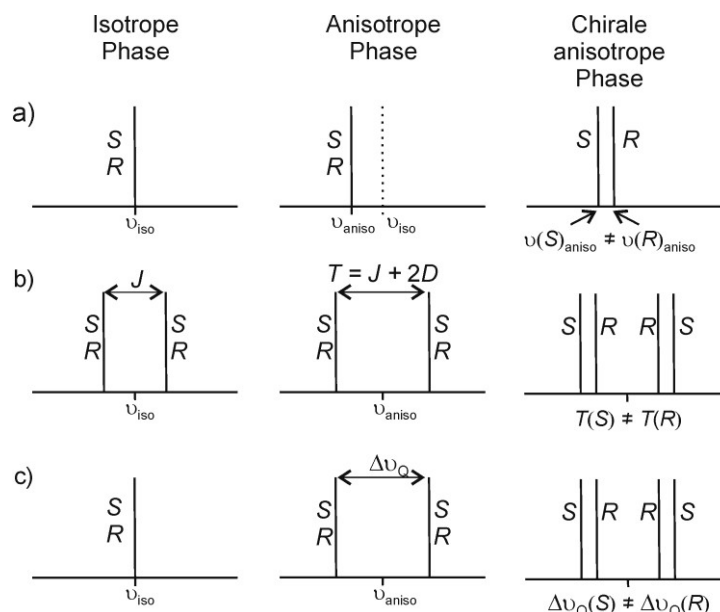
**Abbildung 2-20:** Strukturen, die mit Hilfe von Polymergelen aufgeklärt werden konnten: a) Sucroneolambertellin,<sup>[91]</sup> b) Archazolide A,<sup>[92]</sup> c) Sagittamid A,<sup>[93]</sup> d) Dibromopalau'amin,<sup>[17]</sup> e) Eburnamonine,<sup>[94]</sup> f) Vatiparol.<sup>[95]</sup>

Von Nachteil ist, dass nur wenige der bisher für organische Lösungsmittel eingesetzten Gele homochiral sind, und diese somit nicht zur Enantiomerendifferenzierung oder zur Bestimmung der absoluten Konfiguration herangezogen werden können. Zu Beginn dieser Arbeit war lediglich von LUY ET AL. quervernetztes Gelatine<sup>[82]</sup>, welche mit Wasser und DMSO kompatibel ist, literaturbekannt. Zusätzlich wurde im Verlauf dieser Arbeit von GRIESINGER ET AL. ein homochirales Polyacrylamid-Gel publiziert.<sup>[96]</sup> Dieses kann in DMSO und MeOD eingesetzt werden. Allerdings eignet es sich nur für die Enantiomerendifferenzierung von Aminen.

### 2.3 NMR-basierte Enantiomerendifferenzierung in homochiralen Orientierungsmedien

Enantiodifferenzierung beschreibt die Fähigkeit, zwischen Enantiomeren einer chiralen Verbindung unterscheiden zu können. In der NMR-Spektroskopie ist hierfür ein homochirales Additiv notwendig. Dieses kann neben chiralen Shift-Reagenzien, wie beispielsweise Lanthanid-Komplexen,<sup>[97]</sup> ebenso ein homochirales Alignmentmedium darstellen. Theoretisch kann in letzterem eine Enantiomerendifferenzierung anhand von mehreren Messgrößen visualisiert werden. Neben der chemischen Verschiebungs-Anisotropie

(CSA), und RDCs kann auch die Quadrupolkopplung ( $\Delta\nu_Q$ ) für Kerne mit Kernspin  $I > \frac{1}{2}$  (bsp.:  $^2\text{H}$ ) herangezogen werden (Abbildung 2-21).<sup>[98]</sup>



**Abbildung 2-21:** Prinzip der Enantiomerendifferenzierung in homochiralen Alignmentmedien basierend auf a) chemische Verschiebungs-Anisotropie (CSA), b) RDCs ( $D$ ) und c) residuale Quadrupolaufspaltung ( $\Delta\nu_Q$ ).<sup>[98]</sup>

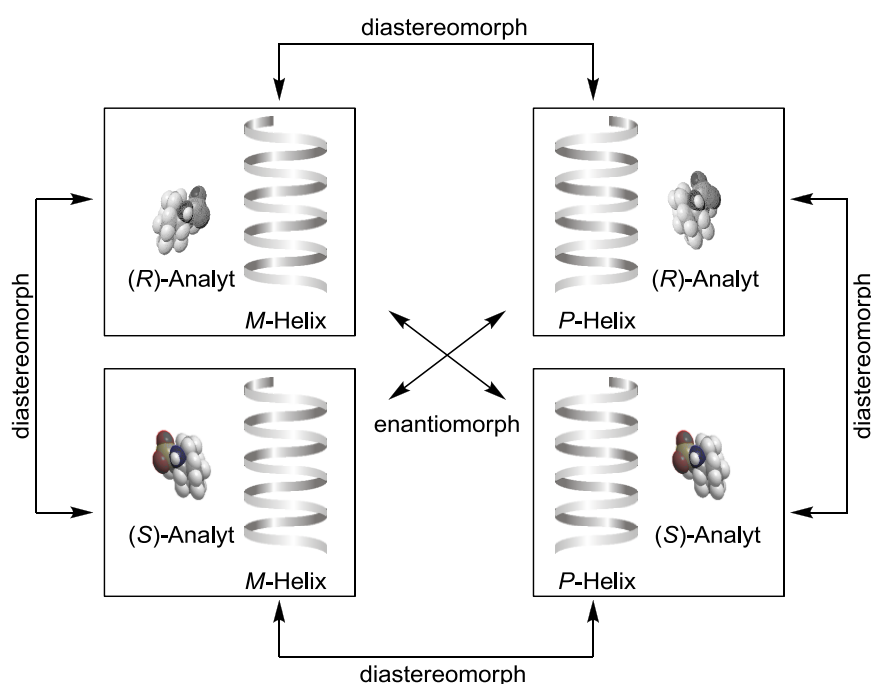
Das bereits erwähnte Homopolypeptid Poly- $\gamma$ -benzyl-L-glutamat (PBLG) ist ein häufig eingesetztes und eines der am besten untersuchten homochiralen Orientierungsmedien. Bereits im Jahre 1981 konnten von SAMULSKI ET AL.<sup>[99]</sup> die enantiomerendifferenzierende Eigenschaft von PBLG nachgewiesen werden. Mittels  $^2\text{H}$ -NMR Spektren konnte die Differenzierung enantiotoper Deuteronen in deuteriertem Benzylalkohol nachgewiesen werden. Weitere Untersuchungen mit PBLG **2** wurden von COURTIEU ET AL.<sup>[41, 100-102]</sup> durchgeführt. Hierbei konnte jeweils gezeigt werden, dass Enantiomere eines deuterierten Analyten in einer flüssig kristallinen Phase von PBLG **2**, ungleiche  $^2\text{H}$ -NMR Spektren aufweisen. Dieses Phänomen lässt sich auf unterschiedliche Quadrupolaufspaltungen der Deuteronen in beiden Enantiomeren, verursacht durch ungleiche Orientierungen, zurückführen. Diese Differenz in der Orientierung konnte von COURTIEU auch anhand unterschiedlicher  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$ - und  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$ - RDCs sowie den daraus resultierenden Orientierungstensoren, gezeigt werden.<sup>[103]</sup>

Die Quadrupolaufspaltung ist im Gegensatz zu anderen anisotropen NMR-Parametern, wie  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$ ,  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$ ,  $^{13}\text{C}$ - $^{13}\text{C}$  RDCs sowie  $^{13}\text{C}$ -CSA, deutlich sensitiver gegenüber Enantiomerendifferenzierung.<sup>[98]</sup> Dementsprechend hat sich die Methode der Enantiomerendifferenzierung anhand von  $^2\text{H}$ -NMR Spektren etabliert. Allerdings kann eine Quadrupolaufspaltung nur für Kerne mit  $I > \frac{1}{2}$  (Bsp.  $^2\text{H}$ -Kerne, **nicht**  $^1\text{H}$  bzw.  $^{13}\text{C}$ ) beobachtet werden, was eine Deuterierung des eingesetzten Analyten voraussetzt. Der Einsatz von NAD

NMR-Spektroskopie (engl.: *Natural abundance deuterium*) erlaubt dennoch eine Untersuchung von nicht deuterierten Analyten.<sup>[104-106]</sup> Dafür muss mit einem hochempfindlichen  $^2\text{H}$ -Cryo-Probenkopf gearbeitet werden.

Weiterhin konnten von COURTIEU ET AL. die Homopolypeptide PELG (Poly- $\gamma$ -ethyl-L-glutamat)<sup>[107]</sup> und PZLL (Poly- $\epsilon$ -carbobenzyloxy-L-lysin)<sup>[57, 108, 109]</sup> als enantiomeren-differenzierende Alignmentmedien etabliert werden.

Die bisher erwähnten homochiralen Alignmentmedien weisen alle das Motiv einer einhändig konfigurierten Helix auf. Von MARX ET AL.<sup>[59]</sup> konnte in einem *proof of principle* der Einfluss der Helix-Konfiguration auf die Orientierung von Enantiomeren eines chiralen Analytmoleküls untersucht werden. Zu diesem Zweck wurden beide Enantiomere des Analyten ((*R*)- und (*S*)-Konfiguration) in flüssigkristallinen Phasen beider Enantiomere von Poly- $\gamma$ -benzyl-glutamat (PBLG (*P*-Helix) und PBDG (*M*-Helix)) orientiert (Abbildung 2-22).



**Abbildung 2-22:** Enantiomorphe und diastereomorphe Wechselwirkung eines chiralen Analyten mit der Helix eines helikal chiralen Orientierungsmediums.

Es konnte gezeigt werden, dass im Falle von diastereomorphen Wechselwirkungen eine ungleiche Orientierung des Analyten und somit Enantiodifferenzierung beobachtbar ist. Dahingegen führen enantiomorphe Wechselwirkungen zu einer identischen Orientierung.

Die ungleiche Orientierung von Enantiomeren chiraler Analyten ist ebenfalls Voraussetzung einer möglichen Absolutkonfigurationsbestimmung. Erste Erfolge auf diesem Gebiet konnten



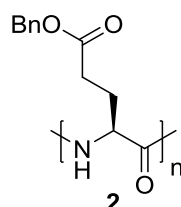
---

von LESOT ET AL.<sup>[110]</sup> erreicht werden. Das Prinzip beruht auf dem Vergleich von Molekülen unbekannter Konfiguration mit chemisch ähnlichen Molekülen bekannter Konfiguration.

Allerdings ist bisher kein Beispiel einer Bestimmung der absoluten Konfiguration, nur anhand von RDCs einer Substanz bekannt.<sup>[111]</sup> Hierfür müsste die Wechselwirkungen zwischen Analyt und Alignmentmedium vorhersagbar sein. Dies würde die Berechnung einer theoretischen Orientierung des Analyten ermöglichen. Falls die berechnete Orientierung mit der gemessenen Orientierung übereinstimmt und sich signifikant von der anderen Möglichkeit unterscheidet, wäre die absolute Konfiguration bestimmt.

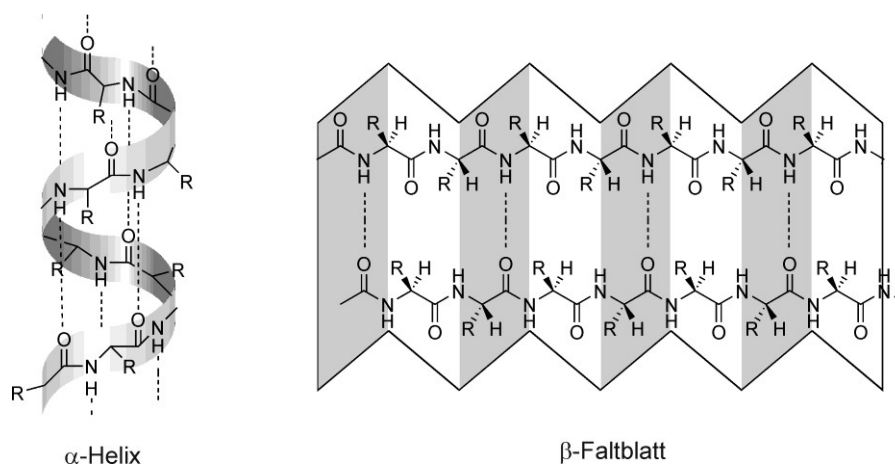
## 2.4 HOMOPOLYPEPTIDE: PBLG

Da sich diese Arbeit mit homopolyptidbasierten Alignmentmedien befasst (hauptsächlich PBLG **2** sowie Modifikationen hiervon), wird hier zunächst auf die Eigenschaften des PBLGs **2** sowie dessen strukturelle Besonderheiten eingegangen. Im Anschluss soll allgemein die Synthese von Homopolyptiden besprochen werden.



**Abbildung 2-23:** Strukturformel von Poly- $\gamma$ -benzyl-L-glutamat (PBLG) **2**.

PBLG **2** war eines der ersten synthetischen Homopolyptide. Aufgrund seiner  $\alpha$ -helikalen Sekundärstruktur bildet es starre stäbchenförmige Polymere aus.<sup>[112]</sup> Diese Struktur wird durch *intramolekulare* Wasserstoffbrückenbindungen zwischen dem Sauerstoff-Atom der Carbonylgruppe und dem Wasserstoff der Amid-Gruppe stabilisiert. Wie für L- $\alpha$ -Aminosäuren typisch, bildet es eine rechtsgängige Helix aus. Diese wird auch als 18/5-Helix bezeichnet, was bedeutet, dass 5 Windungen aus 18 Monomereinheiten bestehen, oder anders ausgedrückt 3,6 Monomereinheiten pro Windung. Die Ganghöhe der Windung beträgt hierbei 5,4 Å.<sup>[113]</sup> PBLG kann, unter bestimmten Umständen (siehe PAPADOPOULUS<sup>[114]</sup>), ebenfalls in der  $\beta$ -Faltblatt-Konformation vorliegen. Hierbei liegen *intermolekulare* Wasserstoffbrückenbindungen zwischen dem Sauerstoff-Atom der Carbonylgruppe und dem Wasserstoff der Amid-Gruppe eines benachbarten Stranges vor. Aufgrund der sterisch anspruchsvollen Seitengruppe stellt die  $\alpha$ -Helix jedoch die bevorzugte Konformation von PBLG dar.



**Abbildung 2-24:** Allgemeine Darstellung einer  $\alpha$ -Helix und eines  $\beta$ -Faltblattes.

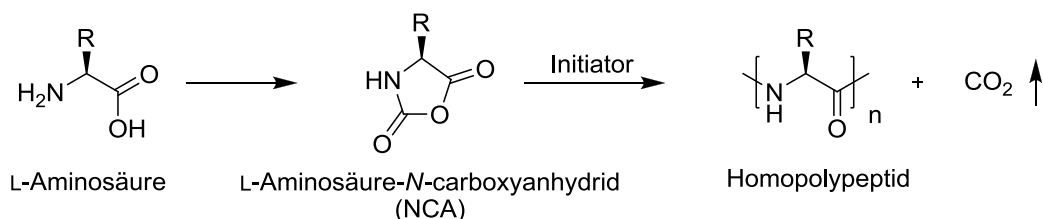
Von PAPADOPOULUS ET AL.<sup>[114]</sup> konnte, mit Hilfe von <sup>13</sup>C-NMR sowie FTIR, ein Zusammenhang zwischen dem Polymerisationsgrad und der Sekundärstruktur für PBLG hergestellt werden. Unterhalb eines Polymerisationsgrad von 18 liegen  $\alpha$ -Helix und  $\beta$ -Faltblatt nebeneinander vor. Für höhere Polymerisationsgrade wird ausschließlich eine  $\alpha$ -helikale Konformation beobachtet.

PBLG ist zudem, neben weiteren seitenkettenveresterten Polyglutamaten wie PELG, PMLG und dem Seitenkettengeschützten Polylysin PZLL, eines der wenigen Homopolypeptide, welches in organischen Lösungsmitteln wie beispielsweise Benzol, Chloroform, DCM, DCE, Dioxan, THF, Pyridin und DMF löslich ist. In diesen helicogenen Lösungsmittel liegt PBLG in helikaler Konformation vor. Trifluoressigsäure und Dichloressigsäure dienen ebenfalls als Lösungsmittel, verursachen allerdings ein Aufbrechen der intramolekularen Wasserstoffbrückenbindungen, was den Verlust der  $\alpha$ -helikalen Struktur zur Folge hat.<sup>[115]</sup>

PBLG war zudem das erste synthetisch hergestellte Polypeptid mit lyotrop flüssigkristallinen Eigenschaften.<sup>[116]</sup> Aufgrund seines starren Peptidrückgrates bildet es stäbchenförmige Mesogene aus. Oberhalb einer kritischen Konzentration wird eine cholesterische Phase beobachtet.<sup>[116]</sup> Diese kann durch Anlegen eines Magnetfeldes, beispielsweise in einem NMR-Spektrometer,<sup>[117]</sup> in eine nematische Phase überführt werden. Zusätzlich konnte eine smektische Phase für monodisperses PBLG beobachtet werden.<sup>[118]</sup>

#### 2.4.1 Homopolypeptid Synthese

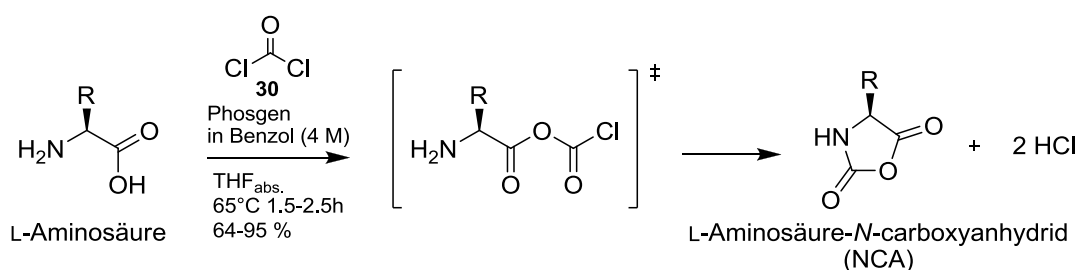
Polypeptide einer definierten Aminosäuresequenz lassen sich chemisch über eine Festphasen-Peptidsynthese nach MERRIFIELD<sup>[119]</sup> darstellen. Für hochmolekulare Homopolypeptide allerdings, stellt die ringöffnende Polymerisation von Aminosäure-N-carboxyanhydriden (NCAs) das Mittel der Wahl dar.<sup>[120, 121]</sup> Während der Polymerisation entweicht gasförmiges CO<sub>2</sub>, was einen quantitativen Umsatz erlaubt (Schema 2-1). Einziger Nachteil der Methode ist die Empfindlichkeit der NCAs gegenüber Wasser und Verunreinigungen, was ein Arbeiten unter inerten Bedingungen erfordert.



**Schema 2-1:** Allgemeines Reaktionsschema einer Homopolypeptidsynthese über die Zwischenstufe eines NCAs.

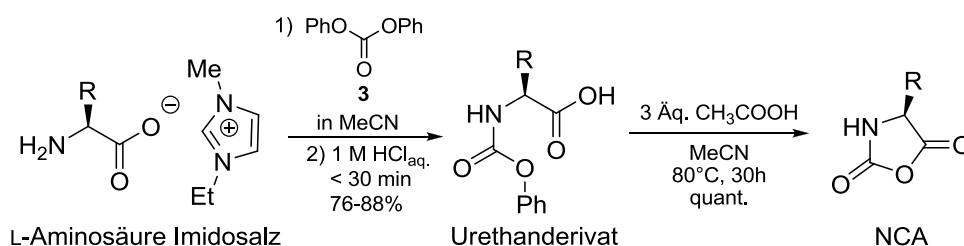
## 2.4.2 NCA-Synthese

Eine NCA-Synthese (gelegentlich Leuchs-Anhydride genannt) gelang erstmals LEUCHS<sup>[122, 123]</sup> 1906 zufällig beim Versuch das *N*-Carboethoxyglycin-Säurechlorid zu destillieren. Eine Weiterentwicklung dieser Methode stellt die Verwendung von *N*-Carboalkoxy- $\alpha$ -aminosäurebromiden dar.<sup>[124]</sup> Diese cyclisieren, im Vergleich zu den Säurechloriden, bei niedrigeren Temperaturen zum NCA. Von FUCHS<sup>[125]</sup> und später von FARTHING<sup>[126]</sup> wurde gasförmiges Phosgen **30** eingesetzt um gezielt NCAs aus der freien Aminosäuren zu erhalten. Allerdings akkumuliert gasförmiges Phosgen in der Reaktionslösung und muss nach der Reaktion durch aufwendiges und risikoreiches Umkristallisieren entfernt werden. Aufgrund der problematischen Dosierung, der Giftigkeit und der schlechten Handhabbarkeit von gasförmigem Phosgen wird dieses häufig durch Diphosgen<sup>[127]</sup> oder Triphosgen<sup>[128, 129]</sup> ersetzt. Bei der Reaktion wird sukzessive Phosgen freigesetzt, was allerdings die Reaktionsdauer erhöht. Zudem werden im NCA Verunreinigungen von Di- und Triphosgen erhalten. Diese Problematik wurde von GOODMAN ET AL.<sup>[130]</sup> durch den Einsatz einer Maßlösung von Phosgen **30** in Benzol gelöst. Diese ist einfach zu dosieren und ermöglicht eine racemisierungsfreie Umsetzung der freien Aminosäure zum *N*-Carboxyanhydrid. Weiterhin werden gute Ausbeuten in kurzer Reaktionszeit und guter Reinheit erhalten. Sie stellt somit das Mittel der Wahl zur NCA-Synthese dar.



**Schema 2-2:** NCA-Synthese nach GOODMAN.<sup>[130]</sup>

Für die industrielle Synthese von NCAs haben KOGA ET AL.<sup>[131, 132]</sup> eine phosgenfreie Syntheseroute entwickelt. Als Carbonylquelle wird hierbei Diphenylcarbonat **3** verwendet, wodurch auf giftige und korrosive Reagenzien verzichtet werden kann. Ausgehend vom Imidazolsalz der Aminosäure wird zunächst ein Urethanderivat als stabile Zwischenstufe isoliert, welches anschließend cyclisiert wird. Insgesamt ist die Methode deutlich zeitaufwendiger, als die oben beschriebene Phosgenroute, und stellt somit keine attraktive Alternative für die NCA-Synthese im Labormaßstab dar (Schema 2-3).

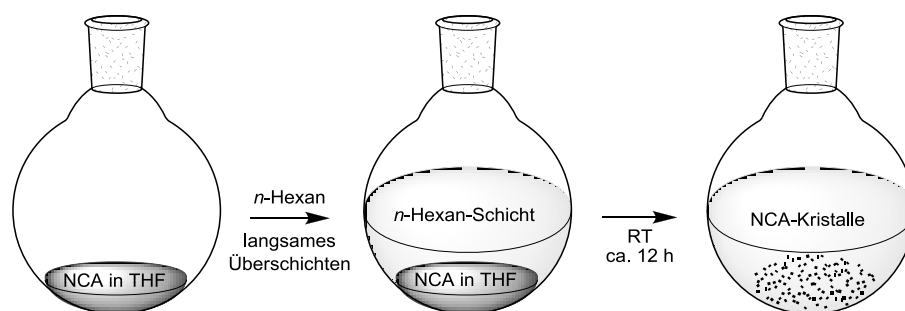


**Schema 2-3:** NCA-Synthese nach KOGA mit Diphenylcarbonat **3** als Carbonylquelle.<sup>[131]</sup>

### Nebenprodukte

Als Nebenprodukt der NCA-Synthese mittels Phosgen entsteht überstöchiometrisch **HCl**. In hoher Konzentration kann dieses sowohl säureempfindliche Seitengruppen der Aminosäure zersetzen als auch den NCA-Ring öffnen, wobei  $\text{CO}_2$  abgespalten und das **Säurechlorid** gebildet wird. Zudem reagiert es mit der nicht umgesetzten Aminosäure zum Hydrochlorid, was sich schwer durch Umkristallisation entfernen lässt. DORMAN ET AL.<sup>[133]</sup> gelang es, durch eine Rephosgenierung, dieses **HCl-Addukt** ebenfalls in das NCA umzuwandeln, was die weitere Aufreinigung deutlich vereinfacht. SMEETS ET AL.<sup>[134]</sup> untersuchten die Leucin-NCA Synthese, wobei gezeigt wurde, dass HCl bis zu einem Umsatz von 33% die Aminosäure protoniert und sich anschließend im Lösungsmittel THF anreichert. Diese Anreicherung verursacht weitere Nebenprodukte wie **Isocyanate**, **Harnstoffe**, **Peptide** sowie 4-Chlorbutanol, welches wiederum weitere Nebenprodukte mit dem NCA bildet (Schema 2-4). Durch die Zugabe eines HCl-Fängers können diese Nebenreaktion deutlich verringert werden. Hierfür wird häufig Triethylamin<sup>[135]</sup> eingesetzt, allerdings kann  $\text{NEt}_3$  aufgrund seiner Basizität eine Polymerisation des NCAs initiieren. Dementsprechend ist ein nicht basischer und nicht nukleophiler HCl-Fänger vorzuziehen. Von SMEETS wurden gute Ergebnisse mit (+)-Limonen als HCl-Fänger erzielt. Nach KRICHELDORF ET AL.<sup>[136]</sup> können auch silylierte Aminosäuren eingesetzt werden, wobei HCl direkt als Chloralkylsilan gebunden wird.





**Abbildung 2-25:** Prinzip der NCA-Aufreinigung durch diffusionskontrolliertes Auskristallisieren.

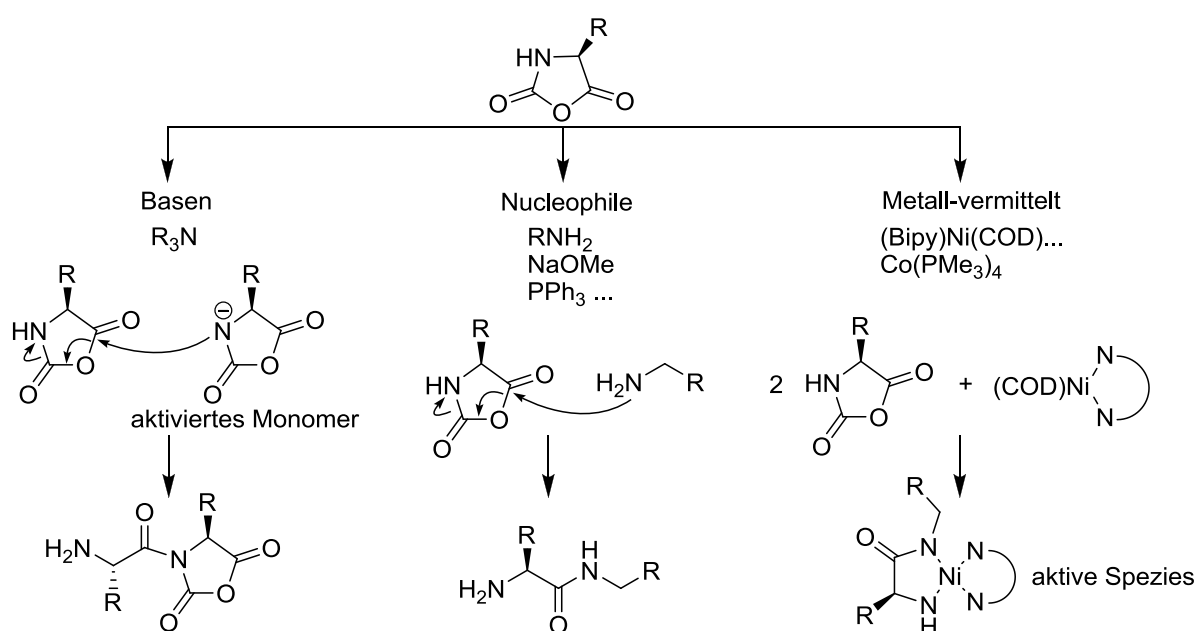
Eine hohe Reinheit der NCAs ist vor allem für die anschließende Polymerisation von großer Bedeutung. Verunreinigungen stören hierbei bereits in geringen Mengen. Die Folgen sind Kettenabbrüche sowie eine Deaktivierung des Katalysators.

### 2.4.3 NCA-Polymerisation

Die Polymerisation von NCAs lässt sich anhand ihrer Initiatoren in drei große Klassen einteilen.<sup>[120, 121, 138-140]</sup> Hierbei handelt es sich um:

1. Basische Initiatoren (AMM: *engl.* „activated monomer mechanism“)
2. Nukleophile Initiatoren (NAM: *engl.* „normal amine mechanism“)
3. Übergangsmetallkomplexe

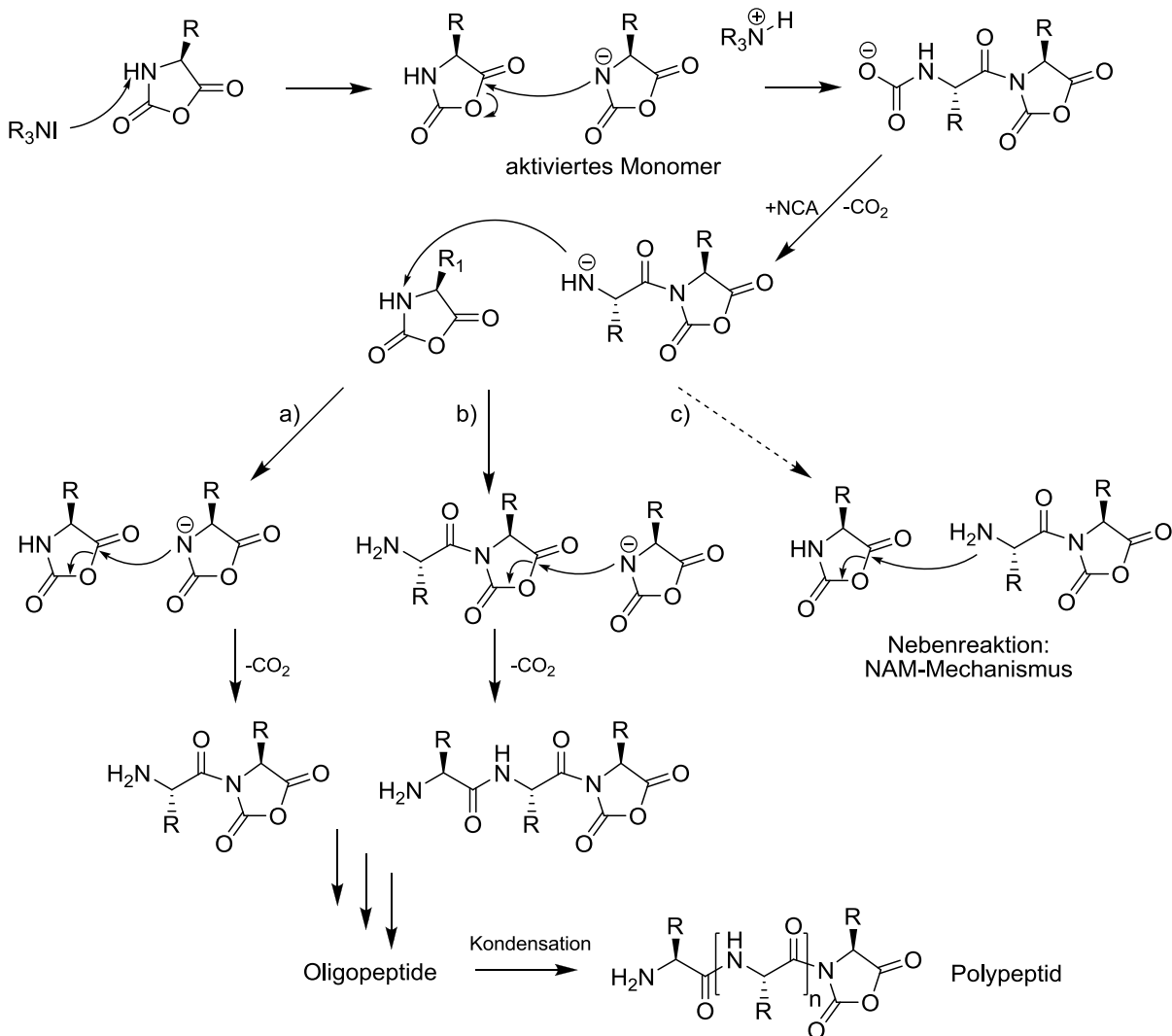
Im folgenden Schema ist ein Überblick zu den entsprechenden Initiatoren, sowie deren Initiationsmechanismus gegeben.



**Schema 2-5:** Übersicht der drei Initiationsmechanismen von NCAs.

### a) Basische Initiatoren

Der AMM- und NAM-Mechanismus unterscheiden sich zunächst im Initiierungsschritt.<sup>[141, 142]</sup> Initiatoren mit stärkerer Basizität als Nukleophilie, wie beispielsweise  $\text{NEt}_3$ , deprotonieren zunächst ein NCA, was zu einem „aktivierten Monomer“ führt (Schema 2-6).<sup>[143-145]</sup> Dieses initiiert, durch nukleophilen Angriff eines weiteren NCAs, die eigentliche Polymerisation. Nach  $\text{CO}_2$ -Abspaltung deprotoniert der Stickstoff am Kettenende erneut ein NCA, welches wiederum als Nukleophil agiert. Dieses reagiert anschließend entweder mit einem einzelnen NCA, wobei eine neue Kette initiiert wird (Schema 2-6, a)) oder mit einem NCA an einem wachsenden Kettenende (Schema 2-6, b)). Zunächst werden Oligopeptide erhalten, bevor diese das gewünschte Polypeptid bilden. Als Nebenreaktion tritt zudem das Kettenwachstum nach dem NAM-Mechanismus auf. Hierbei reagiert der Stickstoff am Kettenende als nukleophil (Schema 2-6, c)).



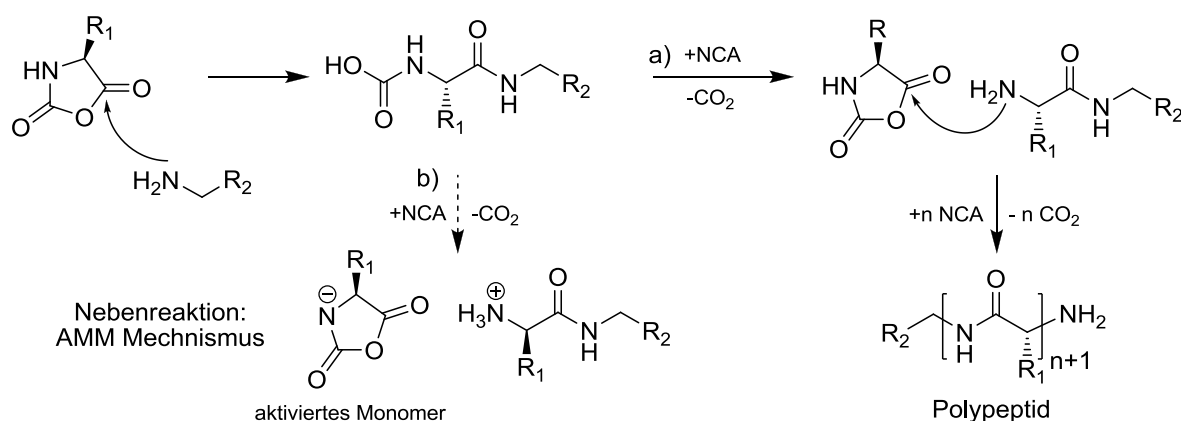
**Schema 2-6:** NCA-Polymerisation nach dem AMM-Mechanismus.



Die erhaltenen Polymere weisen häufig eine breite Molmassenverteilung auf. Zudem ist eine Kontrolle des Polymerisationsgrades über das Verhältnis der eingesetzten Base zum Monomer ( $[M]/[I]$ ) kaum möglich. Allerdings können auf diesem Wege Homopolypeptide mit relativ hohen Molmassen (ca. 100kDa) erhalten werden.

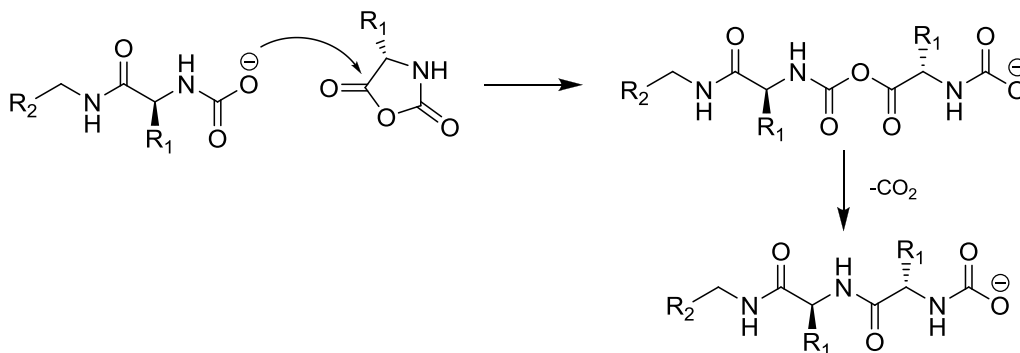
#### b) Nukleophile Initiatoren

Im Gegensatz dazu reagieren nukleophile Initiatoren, wie beispielsweise primäre oder sekundäre Amine, direkt am elektrophilen Carbonyl-Kohlenstoff des NCA Ringes (Schema 2-7). Nach  $\text{CO}_2$ -Abspaltung agiert die Aminogruppe am Kettenende wiederum als Nukleophil und greift ein weiteres NCA an (Schema 2-7, a)). Allerdings tritt auch der AMM-Mechanismus als Nebenreaktion auf (Schema 2-7, b)). Durch den Einsatz von starken Nukleophilen, wie primären Aminen, kann dennoch eine enge Molmassenverteilung und eine gewisse Kontrolle des Polymerisationsgrades erreicht werden. Hierbei läuft der Initiierungsschritt deutlich schneller als das Kettenwachstum ab.<sup>[145]</sup>



**Schema 2-7:** NCA-Polymerisation nach dem NAM-Mechanismus.

Falls die  $\text{CO}_2$ -Abspaltung langsam abläuft kann zusätzlich noch der sogenannte „Carbamat-Mechanismus“ auftreten (Schema 2-8).



**Schema 2-8:** Kettenwachstum nach dem Carbamat-Mechanismus.

---

Folglich treten einige kompetitive Reaktionsmechanismen parallel auf. Ein Kettenwachstum des einen Mechanismus ist eine Nebenreaktion des anderen und umgekehrt. Zudem ist die Klassifizierung der Initiatoren keinesfalls eindeutig. Dies hat zur Folge, dass das Kettenwachstum teilweise unkontrolliert abläuft, was eine breite Molmassenverteilung der erhaltenen Polymere zur Folge hat. Zudem gestaltet sich die Kontrolle des Polymerisationsgrades schwierig. Ein weiteres Problem stellt die Reinheit der NCAs dar, selbst kleine Mengen an Säure, Säurechloriden und Isocyanaten führen zu Kettenabbrüchen. Weitere Verunreinigungen, wie beispielsweise Wasser können zum einen selbst als Initiator dienen oder als Kettentransferagent fungieren. Daher ist es schwierig Bedingungen einer „lebenden“ Polymerisation, mit lediglich Kettenwachstumsschritten, zu erreichen. Dies ist allerdings die Voraussetzung zur Synthese von definierten Copolymeren sowie von endgruppenfunktionalisierten Polymeren.

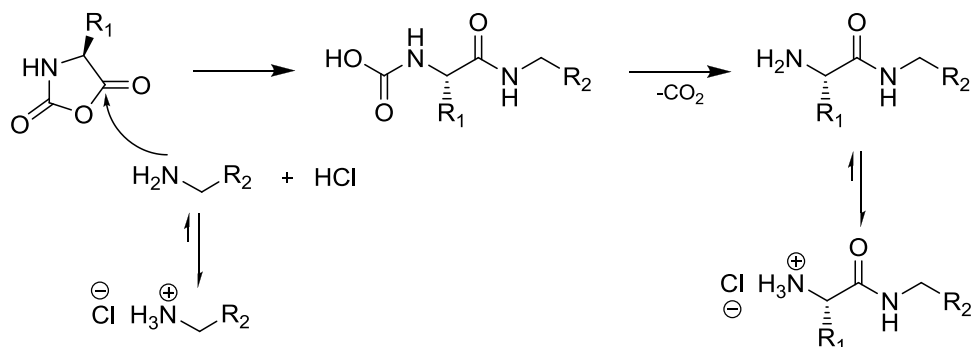
### c) *Lebende Polymerisation*

VAYABOURY ET AL.<sup>[146]</sup> setzten *n*-Hexylamin als nukleophilen Initiator bei verschiedenen Temperaturen ein. Durch Herabsetzen der Reaktionstemperatur von 20°C auf 0°C konnte der Anteil an lebenden Kettenenden in der Reaktionslösung von 22% auf 99% erhöht werden. Bei dieser Temperatur liegt die Aktivierungsenergie des Kettenwachstums unterhalb der Aktivierungsenergie der Nebenreaktionen.

Eine weitere Möglichkeit Nebenreaktionen zu unterbinden kann durch Ausschließen jeglicher Verunreinigungen in der Polymerisationslösung erreicht werden. Hierfür sind sowohl hoch reine NCAs als auch absolut reine Lösungsmittel und Initiatoren notwendig. Von HADJICHRISTIDIS ET AL.<sup>[147]</sup> wurden zu diesem Zweck sowohl NCAs als auch Initiatoren und Lösungsmittel durch den Einsatz von **Hochvakuumtechnik** ( $<10^{-6}$  mbar) aufgereinigt. Die NCAs werden hierbei mehrfach aus EE/Hexan umkristallisiert. Wobei die NCA-Kristalle, zwischen den Umkristallisationsschritten, für 1 d im Hochvakuum getrocknet werden. Zusätzlich wurde während der Polymerisation das entstehende CO<sub>2</sub> durch angelegtes Vakuum periodisch aus dem Reaktionskolben entfernt. Hierdurch gelingt zwar eine lebende Polymerisation mit primären Aminen als Initiatoren, allerdings ist die Aufreinigung der Edukte und Lösungsmittel apparativ aufwendig.

Ein weiterer Ansatz zur Kontrolle der amininitiierten Polymerisation besteht in der temporären Blockade der aktiven Spezies. Hierbei liegt das aktive Kettenende als „schlafende Spezies“ vor, welche vor Nebenreaktionen geschützt ist und lediglich das Kettenwachstum zulässt. Von SCHLAAD ET AL.<sup>[148]</sup> wurden zu diesem Zweck **primäre Aminhydrochlorid-**

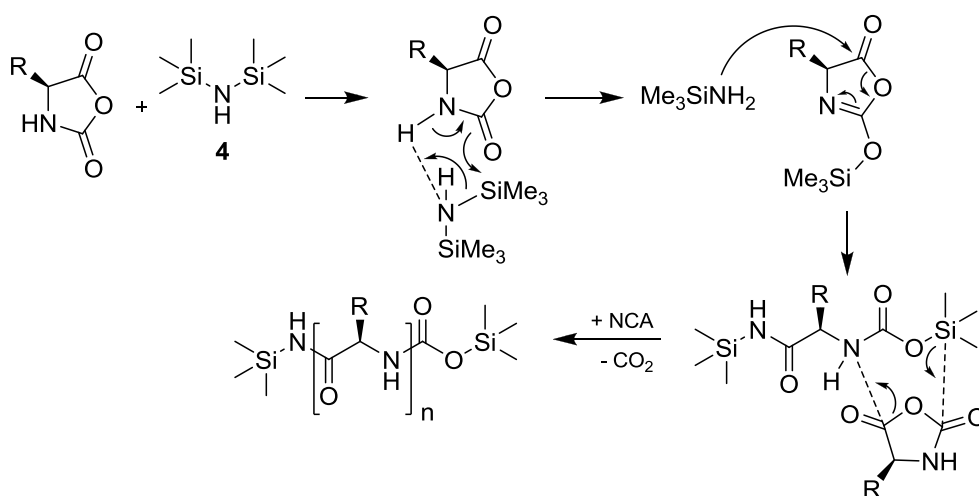
**Salze** als Initiator eingesetzt, welche im Gleichgewicht mit ihrem freien Amin, dem aktiven Initiator, vorliegen.



**Schema 2-9:** NCA-Polymerisation, Initiierung nach SCHLAAD mit einem Aminhydrochlorid-Salz.

Nach Reaktion eines NCAs mit dem aktiven Initiator und  $\text{CO}_2$ -Abspaltung, liegt das nukleophile Kettenende wiederum im Gleichgewicht mit seinem Hydrochlorid-Salz vor. Bei RT stoppt die Reaktion hier,<sup>[149]</sup> durch Erhöhen der Temperatur auf 40-80°C wachsen die Ketten jedoch weiter. Dieser Mechanismus verhindert vor allem die Bildung von NCA-Anionen und unterdrückt somit die Nebenreaktion nach dem AMM-Mechanismus. Hierdurch können Homopolypeptide mit enger Molmassenverteilung erhalten werden. Insgesamt liegt im Vergleich zur NAM-Polymerisation eine geringere Reaktionsgeschwindigkeit vor. Zudem können nur hochpolare Lösungsmittel und NCAs eingesetzt werden.

Ein weiterer vielversprechender Ansatz stammt von LU ET AL.<sup>[150, 151]</sup> Durch den Einsatz von Hexamethyldisilazan (HMDS **4**) als Initiator konnte PBLG **2** mit schmaler Molmassenverteilung sowie definiertem Molekulargewicht erhalten werden.



**Schema 2-10:** NCA-Polymerisation mit HMDS **4** nach LU ET AL.

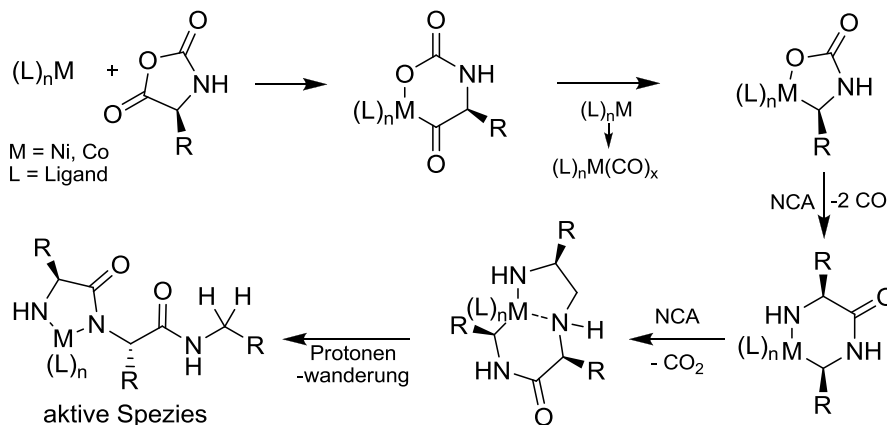
HMDS ist ein sekundäres Amin mit sterisch anspruchsvollen Seitenketten und sollte demnach als Base agieren. Nach postuliertem Mechanismus ist die Initiierungsreaktion auch eine

---

d) Übergangsmetall-initiierte Polymerisation

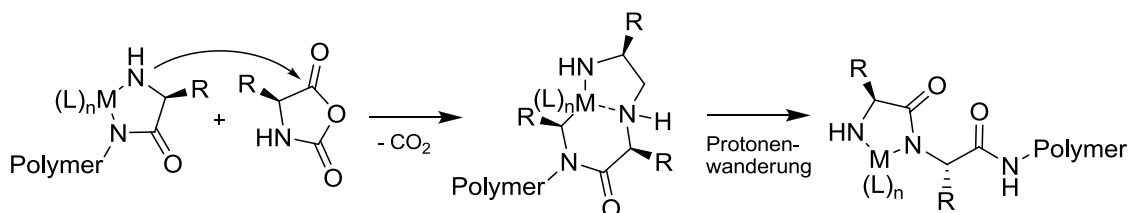
Dank der Entwicklung neuer Methoden auf dem Gebiet der nukleophil und basisch initiierten Polymerisation von NCAs sind Homopolypeptide mit definiertem Polymerisationsgrad und enger Molmassenverteilung zugänglich. Allerdings ist die Synthese von **Copolymeren** sowie **hochmolekularer Homopolypeptide** ( $M_{n/w} > 100$  kDa) mit enger Molmassenverteilung und Kontrolle der Molmasse mit diesen Methoden nicht möglich. Dies wiederum ist mit Übergangsmetallinitiatoren realisierbar. DEMING ET AL.<sup>[152-154]</sup> entwickelten Initiatoren, basierend auf Nickel- und Cobaltkomplexen, welche eine „lebende“ Polymerisation von NCAs, sowie hohe Molmassen und die Synthese von Copolymeren ermöglichen.

Nach postuliertem Mechanismus bildet der Initiator zunächst mit zwei NCAs eine **aktive Spezies** (Schema 2-11).



**Schema 2-11:** Initiierungsschritt der Übergangsmetallinitiierten NCA-Polymerisation nach DEMING.<sup>[138]</sup>

Während des Kettenwachstums verbleibt das Metall als Chelatkomplex am aktiven Kettenende (Schema 2-12). Dies scheint die Voraussetzung für die lebende NCA-Polymerisation zu sein.

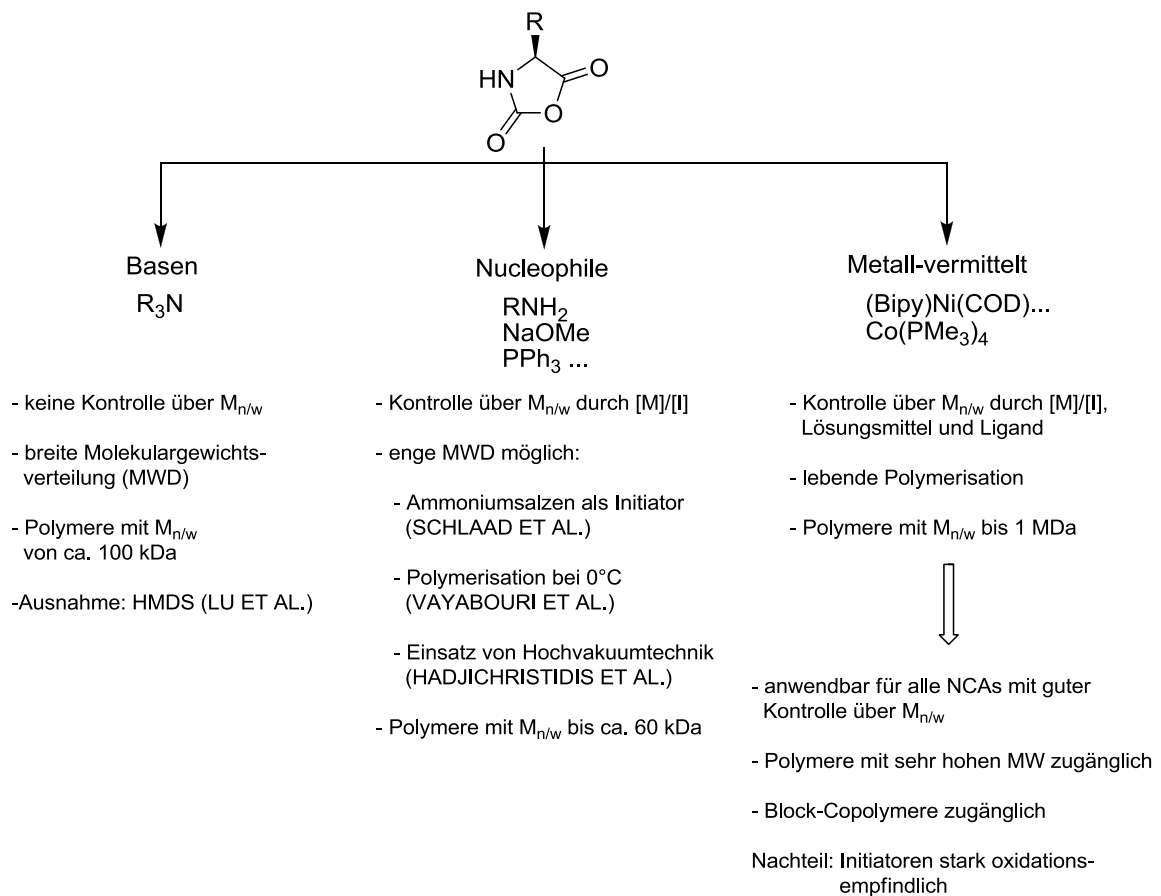


**Schema 2-12:** Kettenwachstum der Übergangsmetallinitiierten NCA-Polymerisation nach DEMING.<sup>[138]</sup>

Aufgrund dieses Mechanismus können Homopolypeptide mit einer engen Molmassenverteilung erhalten werden. Zudem lassen sich problemlos Copolymere herstellen. Weiterhin kann das Molekulargewicht der Polymere über das Monomer zu Initiator-Verhältnis kontrolliert werden. Wobei die eingesetzten Liganden sowie das eingesetzte Lösungsmittel einen zusätzlichen Einfluss auf die endgültige Molmasse haben.<sup>[154]</sup> Zudem können die Metallionen des Initiators, nach beendeter Polymerisation, durch einfaches Ausfällen des Polymers entfernt werden.

Der Hauptnachteil dieser Methode besteht im Vergleich zur amininitiierten Polymerisation in der Oxidationsempfindlichkeit der eingesetzten Co(0)- sowie Ni(0)-Komplexe. Dementsprechend muss unter inerten Bedingungen mit hochreinen NCAs gearbeitet werden. Diese wiederum können durch mehrfaches, langsames Umkristallisieren (siehe Abbildung 2-25) erhalten werden.

Eine Übersicht der Vor- und Nachteile der Initiatoren zur NCA-Polymerisation ist in der folgenden Abbildung gegeben.



**Abbildung 2-26:** Initiatoren für die NCA-Polymerisation sowie deren Einfluss auf die erhaltenen Polymere.



---

### 3 ZIELSETZUNG

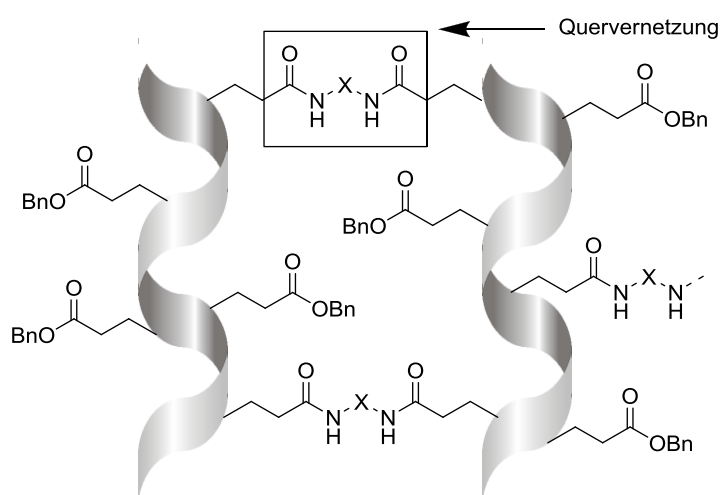
---

Ziel der vorliegenden Arbeit war die Synthese eines mit organischen Lösungsmitteln kompatiblen und enantiomerendifferenzierenden Orientierungsmediums sowie – speziell auf die Bestimmung der Absolutkonfiguration zielend – die Verbesserung des Verständnisses bezüglich des Orientierungsprozesses. Die Arbeit gliedert sich somit in zwei Teile:

- Synthese eines neuen mit organischen Lösungsmitteln kompatiblen und enantiomerendifferenzierenden Polymergels (SAG).
- Variation bekannter Flüssigkristalle zum besseren Verständnis des Orientierungsprozesses.

Im ersten Teil dieser Dissertation wird die Entwicklung eines homochiralen Polymergels beschrieben. Zu Beginn dieser Arbeit war lediglich die DMSO-kompatible e-Gelatine<sup>[82]</sup> als homochirales SAG-Medium, welches organische Lösungsmittel toleriert, bekannt.

Von dem helikal chiralen Homopolypeptid PBLG **2**<sup>[155]</sup> ist bekannt, dass dieses in organischen Lösungsmitteln LLC-Phasen ausbildet, welche enantiomerendifferenzierende Eigenschaften aufweisen.<sup>[59]</sup> Aus diesem Grund wurde PBLG **2** als Basis für ein Polymergel ausgewählt. Hierbei sollen die Vorteile eines gelbasierten Alignmentmediums, wie die freie Skalierbarkeit der Stärke der Orientierung, mit der enantiomerendifferenzierenden Eigenschaft der Homopolypeptide kombiniert werden.



**Abbildung 3-1:** Schematische Darstellung von quervernetzten PBLG-Helices.

Die Quervernetzung des Polymers soll hierbei im flüssigkristallinen Zustand stattfinden. Hierdurch soll sichergestellt werden, dass das chirale Element, in diesem Fall eine einhändig

---

konfigurierte Helix, bereits eine Vorzugsorientierung aufweist, welche fixiert wird. Dies sollte für die gewünschte enantiodifferenzierende Eigenschaft des Gels essentiell sein.

Zusammengefasst soll das gewünschte Alignmentmedium folgende Anforderungen erfüllen:

- 1) *Kompatibilität mit organischen Lösungsmitteln*
- 2) *Freie Skalierbarkeit der Orientierungsstärke*
- 3) *Messung von RDCs und Bestimmung von Relativkonfigurationen*
- 4) *Enantiomerendifferenzierung*

Der zweite Teil dieser Arbeit befasst sich mit Variationen von LLCs. Ziel war ein besseres Verständnis der Wechselwirkung zwischen Analyt und Alignmentmedium. Dieses Verständnis ist langfristig notwendig um die hierbei auftretenden Wechselwirkungen quantifizieren zu können, mit dem Ziel die Orientierung des Analyten vorhersagbar zu machen. Hierdurch könnte zukünftig eine Absolutkonfigurationsbestimmung ermöglicht werden. Im Zuge dieser Studie sollten sowohl bekannte auf Homopolypeptiden basierte Alignmentmedien untersucht, sowie neue entwickelt werden.

Hierfür sollten zum einen der Einfluss der Seitenkette von Polyglutamaten auf die Enantiodifferenzierung untersucht werden. Zu diesem Zweck sollte die enantiomerendifferenzierende Wirkung des bekannten Alignmentmediums Poly- $\gamma$ -ethyl-L-glutamat (PELG) quantifiziert, und im Anschluss mit Poly- $\gamma$ -benzyl-L-glutamat (PBLG) verglichen werden. Aufgrund des geringeren sterischen Anspruches der Ethylseitengruppe in PELG, könnte dem Analyten ein besserer Zugang zur Helix gewährt werden, mit der Folge, dass eine stärkere Enantiodifferenzierung beobachtet werden kann.

Zum anderen sollte ein Polyglutamat mit chiraler Seitengruppe synthetisiert werden, mit dem Zweck den Einfluss des helikalen Polymerrückgrates mit einem chiralen Element in der Seitenkette vergleichen zu können. Von besonderem Interesse wäre hierbei die Möglichkeit einer Verstärkung der enantiomerendifferenzierenden Wirkung.

Weiterhin sollte ein Homopolypeptid basierend auf unnatürlichen Aminosäuren, welche lediglich eine Alkylgruppe am  $\alpha$ -Kohlenstoff aufweisen, synthetisiert und auf mögliche Aligmenteigenschaften hin untersucht werden. Diese Klasse von Polymeren wäre von Interesse da keine Heteroatome oder  $\pi$ -Systeme in der Seitenkette für eine Wechselwirkung mit einem Analyten zur Verfügung stehen. Die Folge könnte ein sehr schwach orientierendes



---

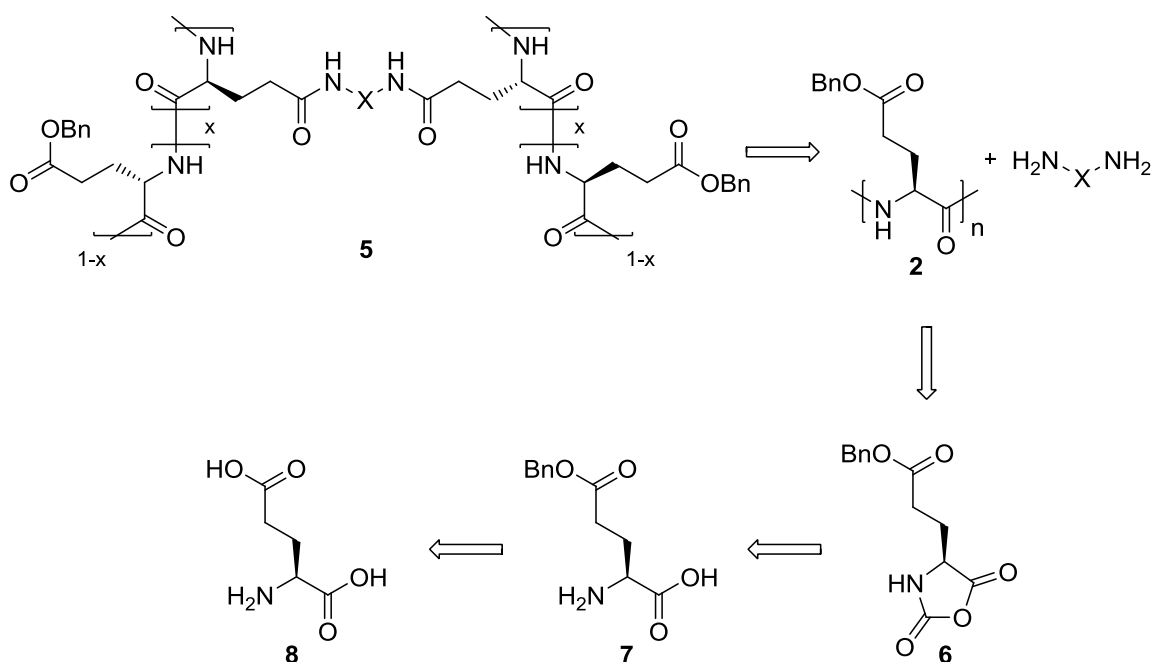
Alignmentmedium sein, welches eingesetzt werden könnte falls die bekannten Homopolypeptid-Systeme einen zu starken Grad an Orientierung aufweisen.

Mit Polyprolin sollte zudem ein Homopolypeptid untersucht werden, dessen einhändig helikale Struktur nicht durch Wasserstoffbrückenbindungen sondern lediglich durch sterische Wechselwirkungen stabilisiert wird. Dieses System könnte den Ausgangspunkt einer DMSO kompatiblen – welches im Normalfall als Wasserstoffbrückenbrückenakzeptor die helikale Überstruktur von Polypeptiden aufbricht – und enantiodifferenzierenden LLC-Phase darstellen. Zusätzlich könnte diese Polypeptidklasse könnte ein Ausgangspunkt für ein Alignmentmedium darstellen, dessen Helixgängigkeit über einen äußeren Stimulus beeinflussbar ist.

## 4 ERGEBNISSE: PBLG-GEL

Ziel der vorliegenden Arbeit war zunächst die Quervernetzung von PBLG-Helices. CHENG ET AL.<sup>[156]</sup> konnten zeigen, dass ein seitenkettenfunktionalisiertes PBLG, in diesem Fall ein Vinylbenzylester, photochemisch quervernetzt werden kann. Weiterhin können Homopolypeptide mittels Olefin-Metathese quervernetzt werden.<sup>[157]</sup> Allerdings verbleibt hierbei der Katalysator im Gel. Zudem entsteht mit Ethen ein gasförmiges Nebenprodukt, was zu Gaseinschlüssen und somit inhomogenen Gelen führen kann.

Von AVIRAM ET AL.<sup>[158]</sup> konnte gezeigt werden, dass sich Diamine als Quervernetzer (QV) für PBLG eignen. Im Gegensatz zur photochemischen Quervernetzung<sup>[156]</sup> entstehen hierbei keine radikalische Zentren im Gel. Der Einsatz von Diaminen ermöglicht zudem das Verwenden von nicht seitenkettenfunktionalisiertem PBLG. Von Nachteil ist lediglich die relativ lange Reaktionszeit (ca. 15 d). In der folgenden Abbildung ist eine retrosynthetische Betrachtung der Synthese dargestellt.



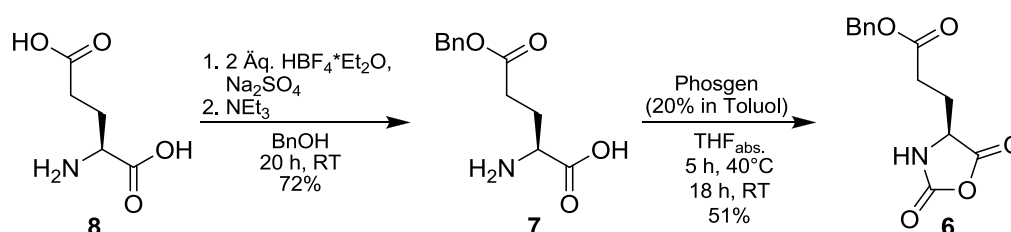
Schema 4-1: Retrosynthese der gewünschten PBLG-Gele.

Die Synthese von PBLG ist literaturbekannt.<sup>[64, 152-154]</sup> Ausgehend von L-Glutaminsäure **8** kann zunächst selektiv die  $\gamma$ -Position nach ALBERT ET AL.<sup>[159]</sup> verestert werden. Anschließend sollte das *N*-Carboxyanhydrid **6** mittels einer Phosgen-Lösung<sup>[145]</sup> dargestellt, welches dann Ni-initiiert nach DEMING ET AL.<sup>[152-154]</sup> polymerisiert werden sollte. Abschließend werden die PBLG-Helices mittels Diaminen als Quervernetzer (QV)<sup>[158, 160]</sup> intermolekular verbunden und das gewünschte PBLG-Gel **5** erhalten werden.

Weiterhin sollte das quervernetzte PBLG auf Quelleigenschaften und anschließend auf seine Tauglichkeit zur Strukturaufklärung mittels RDCs getestet werden. Darüber hinaus sollen Studien zur den enantiodifferenzierenden Eigenschaften durchgeführt werden.

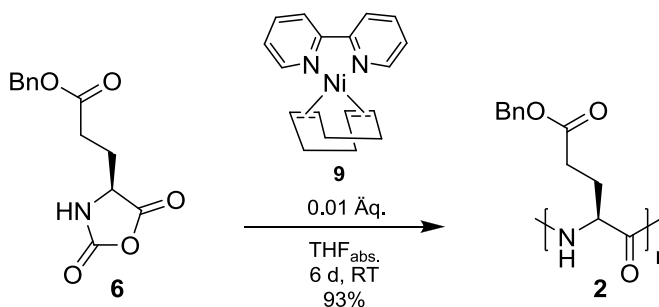
#### 4.1 Synthese von quervernetztem PBLG

Ausgehend von L-Glutaminsäure **8** wurde der  $\gamma$ -Ester **7** nach ALBERT ET AL.<sup>[159]</sup>, durch Umsetzen mit  $\text{HBF}_4$  in Benzylalkohol, erhalten. Zur Aufreinigung wurde **7** aus  $\text{H}_2\text{O}$ /Ethanol (2/1) umkristallisiert und in einer Ausbeute von 72% (Lit.:<sup>[159]</sup> 84%) erhalten.



**Schema 4-2:** Synthese von L-Glutaminsäure- $\gamma$ -benzylester-*N*-carboxyanhydrid **6** ausgehend von L-Glutaminsäure **8**.

Verbindung **7** wurde in Anlehnung an Lit.<sup>[130]</sup> unter inerten Bedingungen mit einer Lösung von Phosgen in Toluol umgesetzt und anschließend die Reaktionslösung in einen Überschuss an  $n\text{-Hexan}_{\text{abs.}}$  überführt, um das NCA **6** auszufällen. Zur Aufreinigung wurde das NCA unter inerten Bedingungen in  $\text{THF}_{\text{abs.}}$  gelöst und mit  $n\text{-Hexan}_{\text{abs.}}$  überschichtet. Das ideale Lösungsmittelverhältnis liegt nach MARX ET AL.<sup>[64]</sup> bei 10 ml/g THF zu 27 mL/g Hexan. Durch zweimaliges, langsames Auskristallisieren über 1-2 d und anschließende Filtration konnte das kristalline NCA **6** in sehr guter Reinheit und in einer Ausbeute von 51% (Lit.:<sup>[130]</sup> 92% (ohne Überschichten)) erhalten werden. Aufgrund der hohen Reinheit des NCAs, ließ sich dieses anschließend mit dem Ni-Initiator **9**, nach DEMING ET AL.<sup>[152-154]</sup> polymerisieren. Zu diesem Zweck wurde das Monomer in der Glovebox in  $\text{THF}_{\text{abs.}}$  gelöst und anschließend der ebenfalls in  $\text{THF}_{\text{abs.}}$  gelöste Initiator zugegeben.

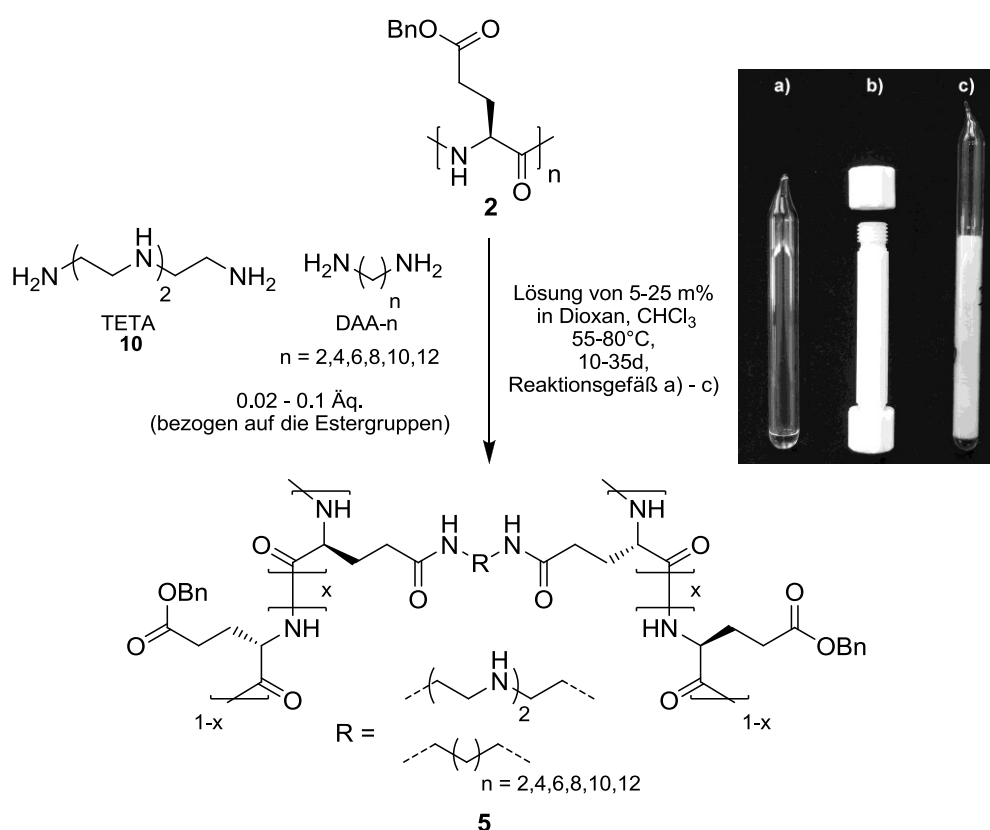


**Schema 4-3:** Polymerisation von L-Glutaminsäure- $\gamma$ -benzylester-NCA **6** mittels (Bipy)Ni(COD) **9** zu PBLG **2**.

Die Reaktionslösung wurde für 6d bei RT gerührt und das Polymer durch Fällern aus MeOH gewonnen. Nach erneutem Fällern aus THF/MeOH wurde das Polymer in einer Ausbeute von bis zu 93% erhalten.

Die erhaltenen Polymere zeichnen sich durch mittlere Molekulargewichte  $M_n = 68\,000 - 280\,000$  g/mol aus, (siehe Kapitel 7.2). Um den Einfluss von kurzen Polymerketten auf die anschließende Quervernetzung zu untersuchen, wurde ebenfalls HMDS als Initiator verwendet (siehe Kapitel 2.4.3). Hierbei wurde eine zahlengemittelte Masse von  $M_n = 11\,000$  g/mol erhalten.

Die Synthese der PBLG-Gele wurde nach KISHI ET AL.<sup>[160, 161]</sup> mit Diaminen als QV durchgeführt. Hierbei wird in der Seitenkette eine *intermolekulare* kovalente Verbindung der PBLG-Helices realisiert. Im folgenden Schema sind alle getesteten Quervernetzungsbedingungen zusammengefasst.



**Schema 4-4:** Getestete Reaktionsbedingungen zur Quervernetzung von PBLG 2.

PBLG 2 wurde in ein Reaktionsgefäß (Schema 4-4: a)-c)) eingewogen, anschließend mit Lösungsmittel und dem QV versetzt. Nach verschließen des Gefäßes und Homogenisierung der Reaktionslösung mittels Handzentrifuge, wurde die Lösung für 10-35d auf typischerweise 65-70°C erhitzt. Anhand eines <sup>2</sup>H-NMR Spektrums, welches unter Reaktionsbedingen

aufgenommen wurde, konnte sichergestellt werden, dass eine vollständig anisotrope LLC-Phase unter den Quervernetzungsbedingungen vorliegt.

Als QV wurde zunächst Triethylentetramin (TETA) **10** verwendet, da dieser laut Lit.<sup>[160]</sup> am reaktivsten ist. Die folgende Tabelle zeigt welche Reaktionsbedingungen getestet wurden und unter welchen die Reaktion erfolgreich verlief und quervernetztes Polymer als intakter Gelstick erhalten wurde. Bei diesen konnte ein Aufquellen in organischen Lösungsmitteln, jedoch keine vollständige Löslichkeit beobachtet werden. Die ebenfalls angegebenen *optimalen Bedingungen* beziehen sich zusätzlich auf die Quell- und Alignmenteigenschaften, auf welche weiter unten noch eingegangen wird.

**Tabelle 4-1:** Reaktionsbedingungen, unter welchen intakte Polymergele erhalten werden. Als QV wurde TETA **10** verwendet.

	getestet	Gelstick erhalten	Optimale Bedingungen
<b>Lösungsmittel</b>	CHCl <sub>3</sub> , Dioxan	CHCl <sub>3</sub> , Dioxan	Dioxan
<b>c(PBLG)</b>	5-25 m%	≥ 15 m%	15 m%
<b>c(TETA)</b>	2-10 mol%	≥ 2 mol%	2 mol%
<b>Reaktionsdauer</b>	10-35 d	≥ 13 d	20 d
<b>Temperatur</b>	55-80°C	≥ 55°C	70°C
<b>M<sub>n</sub> (PBLG)</b>	11 - 280*10 <sup>3</sup> g/mol	≥ 68*10 <sup>3</sup> g/mol	≥ 68*10 <sup>3</sup> g/mol
<b>Reaktionsgefäße</b>	a) - c)	a), c)	c)

Nach Lit.<sup>[160]</sup> werden die besten Ergebnisse mit Dioxan als **Lösungsmittel** erhalten. Dies konnte auch hier beobachtet werden. Chloroform wurde zusätzlich getestet, da die Polymergele anschließend mit CHCl<sub>3</sub> als Lösungsmittel verwendet werden sollten. Hierbei konnten zwar ebenfalls intakte Polymersticks erhalten werden, allerdings wiesen diese zu vergleichbaren Ansätzen in Dioxan eine geringere Festigkeit auf. Zudem lieferten Ansätze in Dioxan klare Polymergele, wohingegen in Chloroform gelbliche Gele erhalten wurden. Ein Grund hierfür könnten Säurereste im verwendeten Chloroform sein.

Intakte Polymergele konnten bis zu einer minimalen **PBLG-Konzentration** von 14 m% erhalten werden. Unterhalb dieser Konzentration wurden sehr weiche bis lösliche Reaktionsprodukte erhalten. Je höher die PBLG-Konzentration lag, umso fester wurden die erhaltenen Gele.

Ein ähnliches Verhalten konnte auch für die **QV-Konzentration** beobachtet werden. Mit steigender Konzentration wurden die erhaltenen Gele fester. Bei 2 mol% wurden zwar

---

weiche, aber noch isolierbare Gele erhalten, welche sich nicht in organischen Lösungsmitteln auflösen.

Nach Lit.<sup>[160]</sup> sollte die Quervernetzung nach 10 d abgeschlossen sein. Allerdings wurde beobachtet, dass für eine PBLG-Konzentration von 15 m% bei einer QV-Konzentration von 2 mol% eine **Reaktionsdauer** von 20 d notwendig ist, um ein intaktes Polymergel zu erhalten.

Durch Erhöhen der Temperatur von 70°C auf 80°C konnte die Reaktionsdauer auf 13 d verkürzt werden. Eine Temperatur von 55°C verlängerte die notwendige Reaktionsdauer auf 30 d.

Weiterhin wurde PBLG verschiedener Kettenlängen verwendet. Oberhalb von  $M_n = 68.000$  g/mol konnte eine Gelbildung beobachtet werden. Mit einer PBLG-Kettenmasse von  $M_n = 11.000$  g/mol konnte selbst bei einer PBLG-Konzentration von bis zu 20 m% und einer QV-Konzentration von bis zu 6 mol% kein Polymergel erhalten werden.

Aufgrund der langen Reaktionsdauer bei erhöhter Temperatur, wurde als Reaktionsgefäß zunächst ein **Glasrohr (a)** verwendet, welches durch Abschmelzen luftdicht verschlossen werden konnte. Nach beendeter Reaktion wurde das Glasrohr zerbrochen und das Gel entfernt. Vor allem weiche Gele, wie sie bei einer Synthese nach den optimalen Bedingungen erhalten werden (siehe Tabelle 4-1, 4. Spalte), wurden hierbei häufig beschädigt, was zu äußerlich inhomogenen Gelsticks führte. Aus diesem Grund wurde versucht, die Reaktion in einem **Teflonrohr (b)**, welches mit zwei Schraubkappen verschlossen wird, durchzuführen. Dabei sollte das Gel nach dem Öffnen beider Kappen mit Hilfe eines PE-Stabes, welcher den Innendurchmesser des Teflonrohres aufweist, aus dem Gefäß geschoben werden. Allerdings führte dies nicht zu dem gewünschten Ergebnis, da die Schraubkappen, über die Dauer der Reaktion und bei den verwendeten Temperaturen, nicht luftdicht waren. Die erhaltenen Reaktionsprodukte wiesen eine gelbe Farbe auf und waren in Chloroform löslich. Der nächste Schritt war eine Kombination beider Gefäße, ein **Teflonrohr in einem abschmelzbaren Glasrohr (c)**. Hierdurch konnte die Reaktion unter Luftausschluss durchgeführt und die Gele intakt aus dem Gefäß entfernt werden. Zu diesem Zweck wurde zunächst das Glasrohr zerbrochen und das Teflonrohr mit dem Gel entfernt. Im nächsten Schritt wurde das Gel mit einem PE-Stab aus dem Teflonrohr geschoben.

Anschließend wurde das Gel mit Chloroform gewaschen. Zum Trocknen der Gele wurde über den Zeitraum einer Woche Chloroform schrittweise gegen PE ausgetauscht.<sup>[162]</sup> Die Gele schrumpften dabei langsam zusammen, ohne zu reißen oder sich zu verformen.

Aufgrund der langen Reaktionszeit wurde, zusätzlich zur rein thermischen Quervernetzung, eine Synthese in der Mikrowelle getestet. Die Reaktionslösung wurde für 32,5 h bei 75°C und einer Leistung von 150 W bestrahlt. Hierbei entsprach die Zusammensetzung ansonsten den optimalen Bedingungen aus Tabelle 4-1. Das erhaltene Produkt war nur teilweise vergelt, und wies dementsprechend eine zu geringe Festigkeit auf. Zudem traten im Inneren des Gels Risse auf, was auf eine inhomogene Quervernetzung hinweist. Aus diesem Grund wurde auf weitere Versuche mit Mikrowellen verzichtet.

Zusätzlich wurden **Diaminoalkane** (DAA-n,  $\text{H}_2\text{N}-(\text{CH}_2)_n-\text{NH}_2$ ) verschiedener Kettenlängen als QV verwendet. Eingesetzt wurden DAA-2 bis DAA-12. Allerdings konnten hier, unter den für TETA eruierten optimalen Reaktionsbedingungen, mit einer PBLG-Konzentration von 15 m% und einer QV-Konzentration von 2-3 mol%, keine intakten Polymergele erhalten werden. Auch eine Verlängerung der Reaktionszeit auf 25 d bei 70°C bot hier keine Abhilfe. Lediglich für die Diamine DAA-10 und DAA-12 wurden bei einer QV-Konzentration von 3% Polymergele erhalten. Offensichtlich weisen QVs mit längeren Ketten, eine höhere Reaktivität auf.

Weitere Versuche wurden mit DAA-8 als QV unternommen, da dieser die gleiche Kettenlänge wie TETA **10** aufweist. Hierdurch sollte der Einfluss der zusätzlichen Aminogruppen im QV TETA **10** untersucht werden. Die QV-Konzentration wurde von 2 bis 8 mol % variiert, die übrigen Reaktionsparameter entsprechen den der *optimalen Bedingungen* aus Tabelle 4-1.

**Tabelle 4-2:** Quervernetzung von PBLG mit DAA-8 unterschiedlicher Konzentration.

c(DAA-8) [mol%]	Gelstick erhalten
2	Nein
3	Nein
4	Nein
5	Ja
6	Ja
8	Ja

Ab einer QV-Konzentration von 5 mol% wurde ein intaktes Polymergel erhalten. Einen limitierenden Faktor stellte die Löslichkeit des QVs in der Reaktionslösung dar. Durch Erwärmen konnten maximal 8 mol% QV in Lösung gebracht werden, allerdings kristallisierte dieser während der Quervernetzung wieder aus. Die Kristalle ließen sich nicht mehr aus dem Gel entfernen. Mit Ausnahme einer QV-Konzentration von 8 mol%, konnte beim Waschen mit Chloroform ein sehr starkes quellen der Gele beobachtet werden. Dies führte zur einer starken

Streckung der Gele und bei der anschließenden Trocknung zu äußerlich inhomogenen Polymersticks. Demnach konnten mit DAA-8 keine homogenen Gele erhalten werden.

## 4.2 Quelleigenschaften der synthetisierten Gele

Nach erfolgreicher Quervernetzung wurde das Quellverhalten der Gele untersucht, wobei sich die nachfolgenden Ergebnisse auf Polymergele mit TETA **10** als QV beziehen, da nur hierfür homogene Polymersticks erhalten wurden.

Zunächst wurde untersucht, in welchen Lösungsmitteln die Polymergele quellen. Die folgende Tabelle fasst die Ergebnisse zusammen.

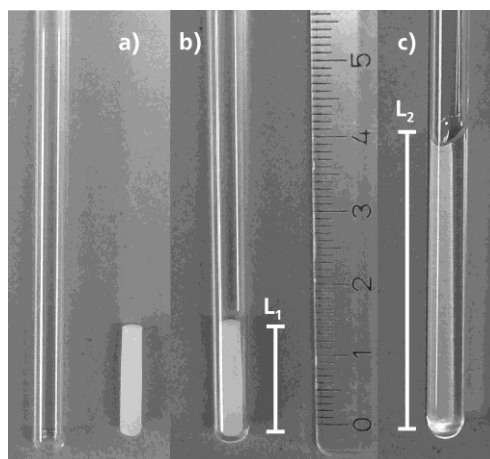
**Tabelle 4-3:** Quelleigenschaften der PBLG-Gele in verschiedenen Lösungsmitteln.

Lösungsmittel	Quelleigenschaft
THF	+
Dioxan	+
CHCl <sub>3</sub>	+
DCM	+
Benzol	+
Toluol	0
H <sub>2</sub> O	-
MeOH	-
DMSO	-
Hexan	-

Das + entspricht einem deutlichen Quellen, die 0 für geringes Quellen und – für kein Quellen. Hierbei zeigt sich, dass die synthetisierten Gele, wie erwünscht in den organischen Lösungsmitteln wie CHCl<sub>3</sub> quellen. Für die weiteren Versuche wurde Chloroform verwendet, da dieses ein häufig eingesetztes Lösungsmittel in der NMR-Spektroskopie darstellt.

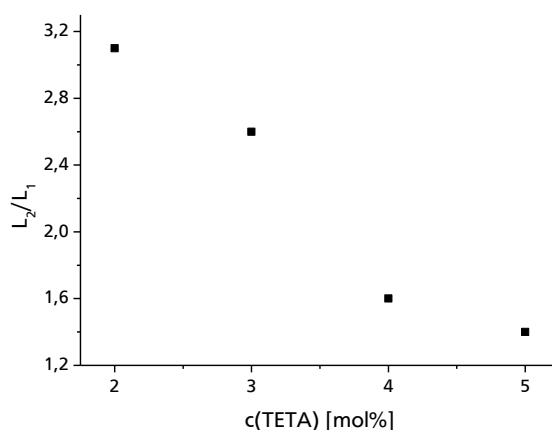
Im nächsten Schritt wurde der Einfluss der Reaktionsbedingungen auf das Quellverhalten untersucht. Zu diesem Zweck wurden die Polymersticks im 5 mm NMR-Röhrchen mit CDCl<sub>3</sub> zum Quellen gebracht. Nach Equilibrierung wurde das Verhältnis der Länge des trockenen Gels ( $L_1$ ) zum gequollenen Gel bestimmt ( $L_2$ ). Dies entspricht in etwa dem Grad an anisotropem Quellen.





**Abbildung 4-1:** a) trockener PBLG-Gelstick (Ø 3 mm, Länge 15 mm), b) ungequollener Gelstick in 5 mm NMR-Röhrchen, c) PBLG-Gel nach 1 Monat quellen bei 40°C in  $\text{CDCl}_3$ .

Der Einfluss der **QV-Konzentration** auf den Grad des Quellens wurde bereits in der Lit.<sup>[160]</sup> für Dioxan untersucht, allerdings ohne Begrenzung durch die Glaswand eines NMR-Röhrchens. Die hier synthetisierten Gele weisen ein ähnliches Quellverhalten auf. Mit abnehmender QV-Konzentration nimmt der Quellgrad zu (Abbildung 4-2). Oberhalb von 5 mol% ist kaum noch ein Quellen zu beobachten. Die weiteren Reaktionsparameter der untersuchten PBLG-Gele waren identisch und entsprechen den optimalen Reaktionsbedingungen (siehe Tabelle 4-1).

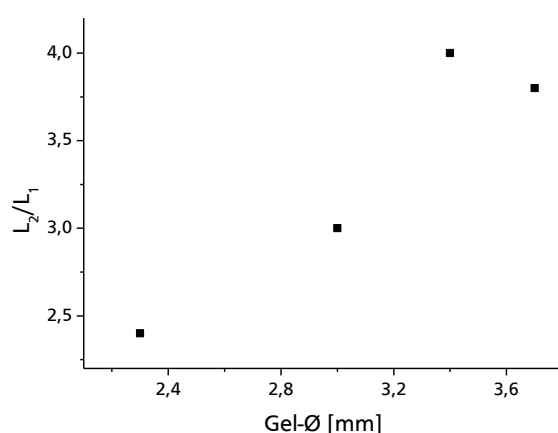


**Abbildung 4-2:** Abhängigkeit des Quellgrades ( $L_2/L_1$ ) der PBLG-Gele in  $\text{CDCl}_3$  von der QV-Konzentration (TETA). Alle anderen Reaktionsparameter sind identisch. Der Durchmesser der ungequollenen Gele betrug hier jeweils 3 mm.

Aufgrund dieser Quelleigenschaften konnten Gele mit einer QV-Konzentration  $>5$  mol% für weitere Versuche ausgeschlossen werden.

Um den Einfluss des **Geldurchmessers** (Gel-Ø) zu untersuchen, wurden zur Synthese Reaktionsgefäße mit unterschiedlichen Durchmessern verwendet. Zum Einsatz kamen Innendurchmesser von 5, 6, 7 und 8 mm, wodurch ein Geldurchmesser von 2,3 – 3,7 mm

erhalten wurde. Wie erwartet nimmt mit steigendem Gel-Ø der Grad an anisotropen Quellen, bei konstantem Innendurchmesser des NMR-Röhrchens, zu. Allerdings kann ab einem Gel-Ø von 3,4 mm, was einem Durchmesser des Reaktionsgefäßes von 7 mm entspricht, eine Abnahme des Quellgrades beobachtet werden (Abbildung 4-3). Zudem wurden bei einem Gel-Ø von 3,4 und 3,7 mm Risse im gequollenen Gel beobachtet. Dies spricht für einen starken physischen Druck auf das Gelnetzwerk. Zusätzlich ist denkbar, dass bei größeren Durchmessern dieser Druck ein weiteres Quellen unterbindet und damit die beobachtete Sättigung eintritt. Aus diesem Grund wurden für alle weiteren Studien Gele mit einem Durchmesser von 3 mm oder weniger synthetisiert.



**Abbildung 4-3:** Abhängigkeit des Quellgrades ( $L_2/L_1$ ) der PBLG-Gele in  $CDCl_3$  vom Gel-Ø. Alle anderen Reaktionsparameter sind identisch.

Im Verlauf der Studie zu den Quelleigenschaften konnten erste Beobachtungen zur **Quelldauer**, der Zeit bis die Gele einen Gleichgewichtszustand erreichen, gemacht werden. Die Quelldauer steigt mit zunehmender QV-Konzentration, mit zunehmender PBLG-Konzentration sowie mit zunehmenden Gel-Ø an. Zudem wurde beobachtet, dass mit steigender Länge des ungequollenen Gelsticks die Dauer des Quellens zunahm.

Genauere Beobachtungen zur Equilibrierungszeit wurden im Zuge der Studie zu den Alignmenteigenschaften der Gele gemacht (siehe unten).

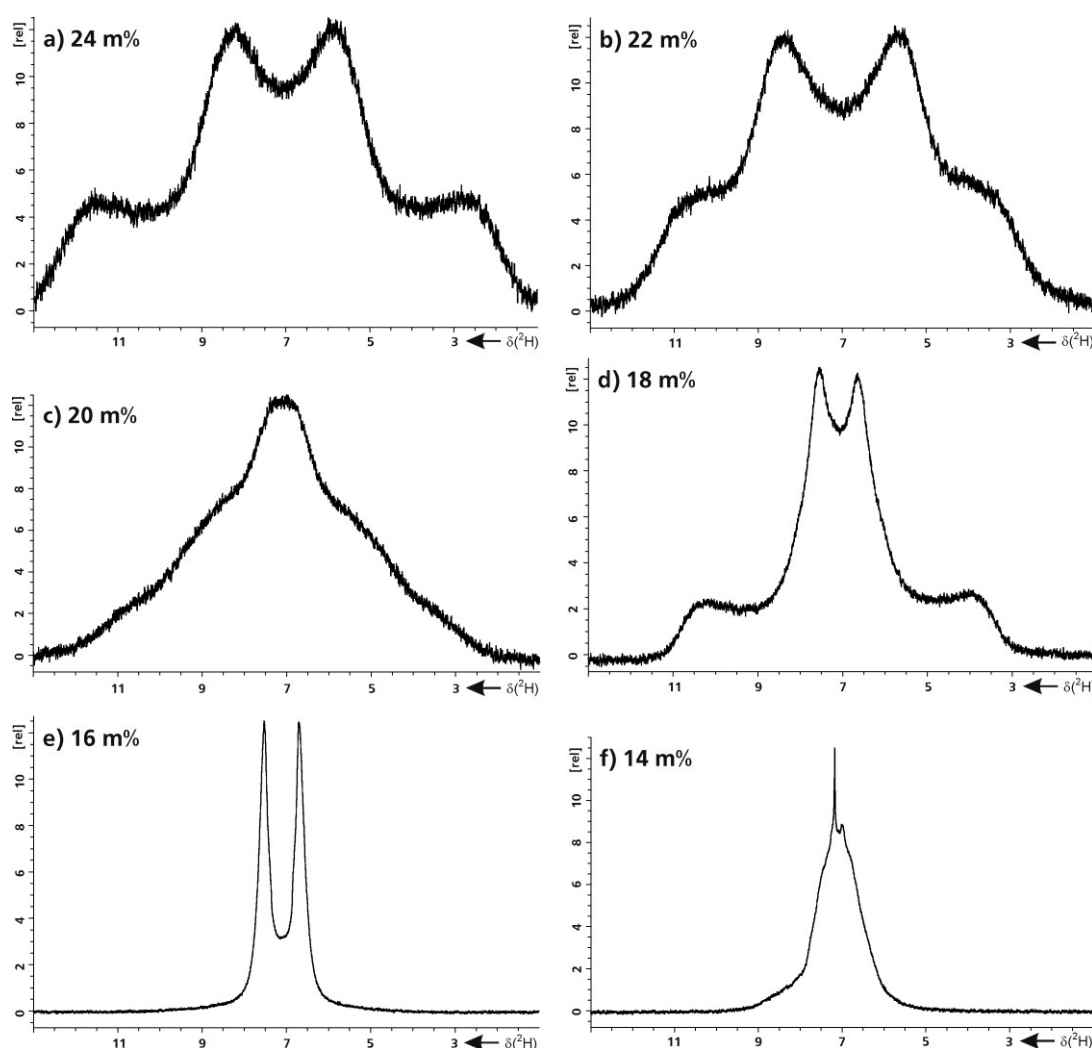
### 4.3 Alignmenteigenschaften der synthetisierten Gele

Im Anschluss wurden die Alignmenteigenschaften der synthetisierten PBLG-Gele untersucht. Hierfür wurde zunächst die Quadrupolaufspaltung ( $\Delta\nu_Q$ ) des eingesetzten Lösungsmittels  $CDCl_3$ , mittels  $^2H$ -NMR Spektroskopie, betrachtet. Im Anschluss wurde der Einsatz von PBLG-Gelen zur Strukturaufklärung (Bestimmung der Relativkonfiguration) sowie zur Enantiodifferenzierung überprüft. Zu diesem Zweck wurden RDCs chiraler Analyten ermittelt.

### 4.3.1 Quadrupolaufspaltung des Lösungsmittels

Die Quadrupolaufspaltung des eingesetzten Lösungsmittels kann als Indikator für die Homogenität, sowie für den Grad der Anisotropie eines Alignmentmediums herangezogen werden. Aus diesem Grund wurden von den synthetisierten und in  $\text{CDCl}_3$  gequollenen Gelen zunächst  $^2\text{H}$ -NMR Spektren aufgenommen.

Im Falle eines vollständig anisotropen Gels, sollte für das hier eingesetzte  $\text{CDCl}_3$  ein Dublett im  $^2\text{H}$ -NMR Spektrum erhalten werden. Zunächst wurden Gele unterschiedlicher PBLG-Konzentration untersucht. Ansonsten wiesen diese eine QV-Konzentration von 2 mol% TETA 10 auf. Die  $^2\text{H}$ -Spektren sind in der folgenden Abbildung zusammengefasst.



**Abbildung 4-4:**  $^2\text{H}$ -NMR Spektren von  $\text{CDCl}_3$  in PBLG-Gelen mit unterschiedlicher PBLG-Konzentration während der Quervernetzung. Der QV TETA 10 wurde in einer Konzentration von 2 mol% eingesetzt, mit der Ausnahme von  $c(\text{PBLG}) = 14 \text{ m\%}$  (f)), hier waren 3 mol% QV nötig um ein intaktes Gel zu erhalten.

Hierbei ist deutlich erkennbar, dass die Konzentration von PBLG während der Quervernetzung einen großen Einfluss auf die anschließenden Alignmenteigenschaften hat. Dieser Einfluss lässt sich möglicherweise Anhand der Tatsache erklären, dass hier eine LLC-

Phase quervernetzt wurde, deren Orientierungseigenschaft stark von der Konzentration abhängt.

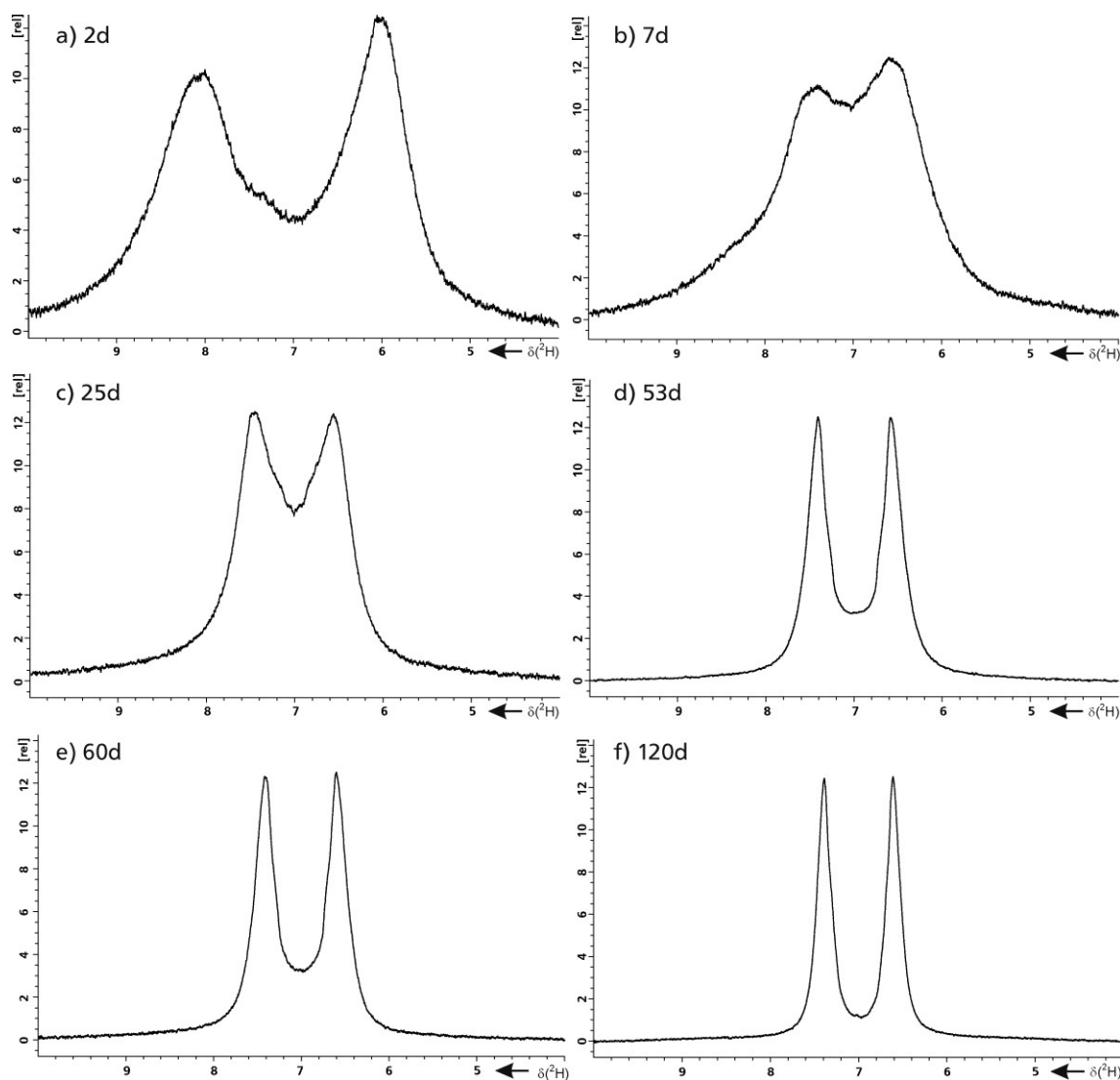
Lediglich im Bereich von 15-16 m% zeigen die synthetisierten Gele ein Dublett. Oberhalb und unterhalb dieses Bereiches wird ein deutlich zu starkes Alignment ( $c(\text{PBLG}) = 18\text{-}24 \text{ m\%}$ ) bzw. zu geringes Alignment ( $c(\text{PBLG}) = 14 \text{ m\%}$ ) beobachtet, wodurch die erhaltenen Gele nicht als Alignmentmedium zur Messung von RDCs geeignet sind.

Zusätzlich wurde beobachtet, dass Gele mit 16 m% PBLG im Gegensatz zu 15 m%, nach längerer Quelldauer (über einem Jahr), häufiger Risse aufweisen. Somit lässt sich ein kleiner, optimaler Bereich von Reaktionsbedingungen festlegen, unter welchen PBLG-Gele mit den gewünschten Eigenschaften erhalten werden. Diese sind nochmals in der Tabelle unten zusammengefasst.

**Tabelle 4-4:** Optimale Reaktionsbedingungen, unter welchen PBLG-Gele mit den gewünschten Alignmentseigenschaften erhalten werden.

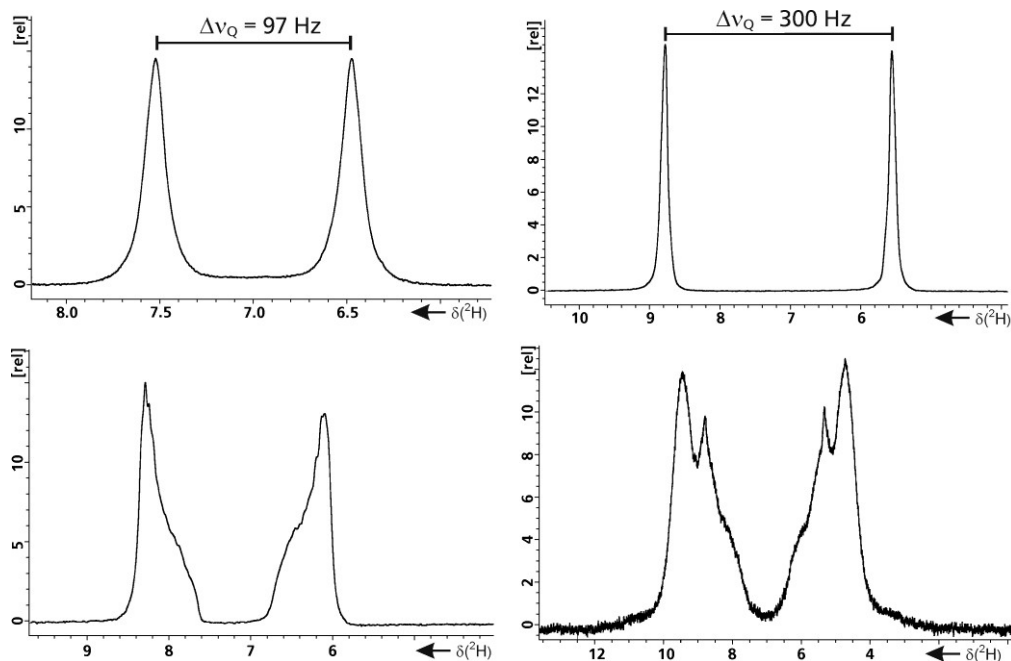
Optimale Bedingungen	
QV	TETA
Lösungsmittel	Dioxan
c(PBLG)	15 m%
c(TETA)	2 mol%
Reaktionsdauer	20 d
Temperatur	70°C
M <sub>n</sub> (PBLG)	$\geq 68 \cdot 10^3 \text{ g/mol}$
Reaktionsgefäße	c)
Ø-Reaktionsgefäß	5-6 mm
Länge Gelstick	14-16 mm

Außerdem wurde anhand der Quadrupolaufspaltung die Equilibrierungsdauer, also die Quelldauer bis ein „formschönes“ Dublett erhalten wird, ermittelt. Zu diesem Zweck wurden  $^2\text{H}$ -NMR Spektren eines in  $\text{CDCl}_3$  gequollenen Gels, zu unterschiedlichen Quellzeiten aufgenommen (Abbildung 4-5).



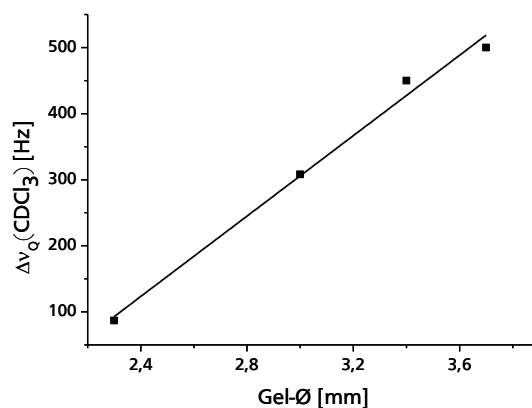
**Abbildung 4-5:**  $^2\text{H}$ -NMR Spektren von  $\text{CDCl}_3$  in einem PBLG-Gel, aufgenommen zu unterschiedlichen Quellzeiten, angegeben in Tagen.

Erst nach einer Quelldauer von 4 Monaten wurde ein nahezu Basislinien getrenntes Dublett erhalten. Nach dieser Dauer blieb das Signal, über 2 Jahre, fast unverändert. Die lange Equilibrierungszeit konnte durch Erhöhen der Temperatur auf  $40^\circ\text{C}$ , während des Quellens, deutlich verkürzt werden. Ebenso hat die Länge des Sticks einen Einfluss. Mit Abnahme der Sticklänge wurde eine Verkürzung der Quellzeit beobachtet. Hierbei lag die ideale Länge bei 14-16 mm, bei einem Durchmesser von 2-3 mm. Dies ermöglicht eine ausreichende Füllhöhe im NMR-Röhrchen bei gleichzeitig verkürzter Quelldauer. Zudem wurde beobachtet, das äußerlich homogene Gelsticks (Synthese in Reaktionsgefäß c): siehe Schema 4-4) eine kürzere Quelldauer aufweisen. Mit Hilfe dieser Maßnahmen konnte die Equilibrierungszeit auf 30-40 Tage verkürzt werden. Ein Vergleich der Quadrupolaufspaltung des Lösungsmittels in homogenen bzw. inhomogenen PBLG-Gelen ist in der folgenden Abbildung gegeben.



**Abbildung 4-6:**  $^2\text{H}$ -NMR Spektren von  $\text{CDCl}_3$  in homogen gequollenen PBLG-Gelen (oben) und inhomogen gequollenen PBLG-Gelen (unten).

Von quervernetztem PS<sup>[87]</sup> ist bekannt, dass die Stärke der Orientierung über die QV-Konzentration gesteuert werden kann (siehe Kapitel 2.2.3). Dies konnte bei den PBLG-Gelen nicht realisiert werden, da hier lediglich eine QV-Konzentration von 2 mol% anwendbar ist. Aus diesem Grund wurde die Stärke der Orientierung über den Gel-Ø, welcher wiederum von Reaktionsgefäßdurchmesser abhängt, gesteuert. Gele mit einem Durchmesser von 2,3-3,7 mm wurden synthetisiert. Die Stärke der Orientierung kann über den Wert der Quadrupolaufspaltung des eingesetzten Lösungsmittels ermittelt werden. Diese ist in der folgenden Abbildung in Abhängigkeit des Geldurchmessers dargestellt.



**Abbildung 4-7:** Abhängigkeit der Quadrupolaufspaltung von  $\text{CDCl}_3$  in einem PBLG-Gel, vom verwendeten Gel-Ø.

Hierbei wird eine nahezu lineare Abhängigkeit der Stärke der Orientierung von dem Geldurchmesser beobachtet. Somit verfügen die PBLG-Gele über die angestrebte Eigenschaft, den Grad der Orientierung, von einer schwachen Orientierung aufwärts, skalieren zu können.

Aufgrund ihrer Orientierungsstärke eigneten sich Gele mit einem Durchmesser von 2,3 mm oder 3 mm, am besten für alle weiteren Untersuchungen.

Die Reproduzierbarkeit der Gele, bezüglich ihrer Orientierungsstärke, wurde ebenfalls anhand der Quadrupolaufspaltung nachgewiesen. Zu diesem Zweck wurden mehrere Gele unter identischen Bedingungen (siehe optimale Bedingungen in Tabelle 4-4) synthetisiert. Durch die Synthese im abgeschmolzenen Glasrohr mit eingesetztem Teflonrohr (siehe Kapitel 4.1) wurden homogene Gelsticks erhalten, welche anschließend einen einheitlichen Durchmesser aufwiesen.

**Tabelle 4-5:** Quadrupolaufspaltung von  $\text{CDCl}_3$  in PBLG-Gelen, welcher unter identischen Bedingungen synthetisiert wurden.

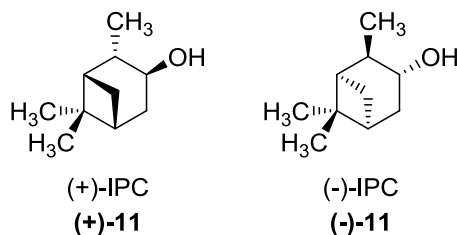
#	Gel-Ø [mm]	Länge [mm]	$\Delta\nu_Q(\text{CDCl}_3)$ [Hz]
1	2.3	17.5	90
2	2.3	18	90
3	2.3	16	86
4	3	14	297
5	3	13.5	294
6	3	15	312
7	3	15	308
8	3	14	304

Neben dem identischen Durchmesser der Gele, wurde auch die Länge der PBLG-Gele nahezu identische gewählt, um reproduzierbare Ergebnisse zu erhalten.

#### 4.3.2 RDCs von Isopinocampheol (IPC)

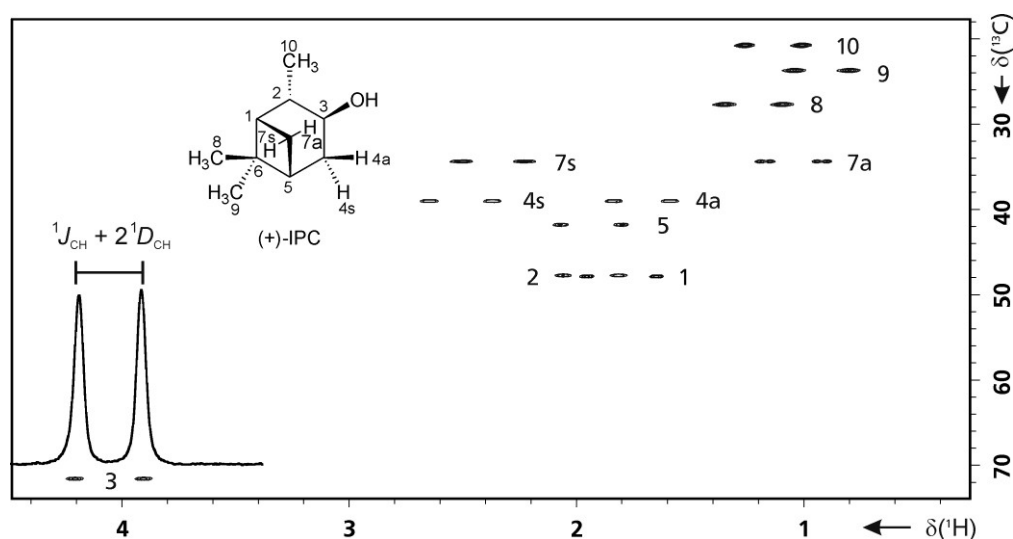
Nach Ermittlung der idealen Reaktions- und Quellbedingungen wurde die Tauglichkeit der PBLG-Gele als Alignmentmedium zur Strukturaufklärung getestet. Zu diesem Zweck wurden RDCs des kommerziell erhältlichen, chiralen Analyten IPC **11** gemessen. Von diesem starren Molekül ist die Stereochemie (relative und absolute Konfiguration sowie Konformation) bekannt, was es erlaubt, den Einfluss des Alignmentmediums zu betrachten. Zunächst wurde ein  $F_2$ -gekoppeltes CLIP-HSQC<sup>[163]</sup> Spektrum des Analyten in isotroper Umgebung

aufgenommen. Die CLIP-HSQC Pulssequenz erlaubt hierbei die artefaktfreie Extraktion von  $^1J_{\text{CH}}$ -Kopplungen.



**Abbildung 4-8:** Enantiomere des verwendeten Analyten IPC.

Im Anschluss wurde IPC in PBLG-Gelen orientiert, wobei die Diffusion des Analyten in das Gel anhand von  $^1\text{H}$ -NMR Spektroskopie verfolgt werden konnte und etwa 7d benötigte. Anschließend wurde erneut ein  $F2$ -gekoppeltes CLIP-HSQC<sup>[163]</sup> Spektrum des Analyten, diesmal in anisotroper Umgebung, aufgenommen. Die erhaltene Spektrenqualität erlaubte die Extraktion aller ( $^1J_{\text{CH}} + 2^1D_{\text{CH}}$ )-Kopplungen.



**Abbildung 4-9:**  $F2$ -gekoppeltes CLIP-HSQC Spektrum<sup>[163]</sup> von (+)-IPC orientiert in PBLG-Gel/ $\text{CDCl}_3$  mit einer  $\Delta\nu_Q(\text{CDCl}_3) = 106 \text{ Hz}$ .

Aus der Differenz von isotroper und anisotroper Kopplungskonstante ließen sich anschließend die RDCs ( $^1D_{\text{CH}}$ ) berechnen. Zunächst wurden RDCs in der Größenordnung von 3,3 bis -3,6 Hz erhalten, was im Vergleich zum angenommenen Fehler (bis zu 1 Hz), relativ klein ist. Durch Synthese von Gelen mit größerem Durchmesser, und somit einem stärkeren Grad an Orientierung, konnten RDCs im Bereich von 27,4 bis -23,4 Hz erhalten werden. In der folgenden Tabelle ist eine Auswahl an Gelen verschiedener Orientierungsstärken, welche anhand der Quadrupolaufspaltung des Lösungsmittels quantifiziert wurden, und die zugehörigen RDCs von IPC aufgeführt.

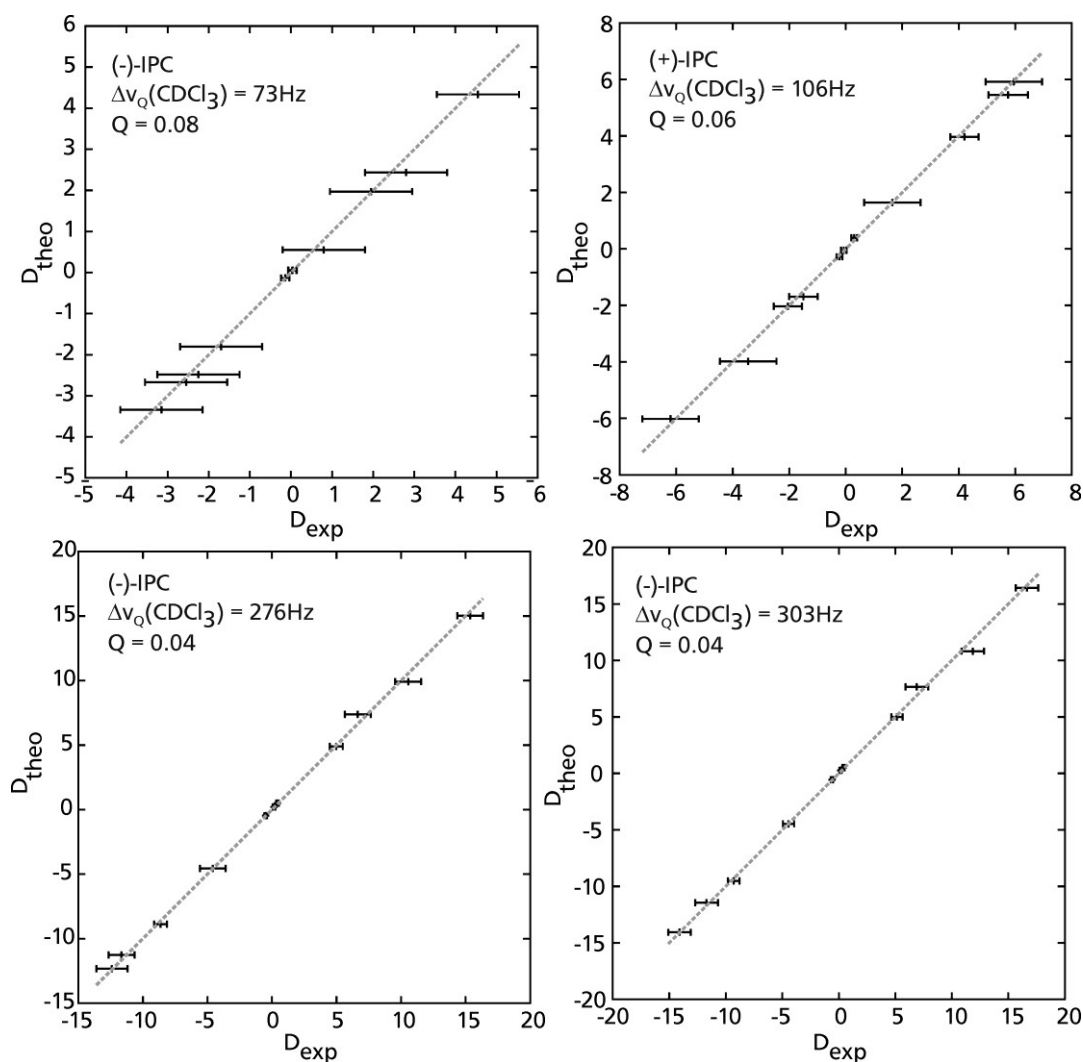


**Tabelle 4-6:** RDCs von (+)- und (-)-IPC orientiert in PBLG-Gelen/ $\text{CDCl}_3$  verschiedener Orientierungsstärke.

IPC	$\Delta\nu_Q$ ( $\text{CDCl}_3$ ) [Hz]	$^1D_{\text{CH}}(\text{C1H1})$ [Hz]	$^1D_{\text{CH}}(\text{C2H2})$ [Hz]	$^1D_{\text{CH}}(\text{C3H3})$ [Hz]	$^1D_{\text{CH}}(\text{C4H4s})$ [Hz]	$^1D_{\text{CH}}(\text{C4H4a})$ [Hz]	$^1D_{\text{CH}}(\text{C5H5})$ [Hz]
-	492	$27.4 \pm 1.0$	$-14.7 \pm 1.0$	$8.6 \pm 0.5$	$11.7 \pm 1.0$	$-7.4 \pm 1.5$	$-23.4 \pm 1.0$
+	303	$17.7 \pm 0.4$	$-6.7 \pm 0.6$	$10.7 \pm 0.4$	$13.5 \pm 0.4$	$-3.4 \pm 0.5$	$-13.4 \pm 0.6$
-	303	$16.7 \pm 0.5$	$-9.3 \pm 0.5$	$5.4 \pm 0.5$	$7.2 \pm 0.5$	$-4.8 \pm 0.5$	$-13.6 \pm 0.6$
-	276	$15.4 \pm 1.0$	$-8.6 \pm 0.5$	$5.0 \pm 0.5$	$6.7 \pm 1.0$	$-4.6 \pm 1.0$	$-12.4 \pm 1.2$
+	259	$15.0 \pm 0.5$	$-5.6 \pm 1.0$	$11.1 \pm 0.5$	$13.0 \pm 0.5$	$-4.1 \pm 1.0$	$-9.0 \pm 1.0$
+	128	$6.8 \pm 1.0$	$-4.0 \pm 0.5$	$5.7 \pm 0.5$	$6.3 \pm 0.7$	$-1.8 \pm 0.5$	$-4.0 \pm 1.0$
-	72	$4.1 \pm 1.0$	$-2.2 \pm 1.0$	$1.6 \pm 1.0$	$1.9 \pm 1.0$	$-1.4 \pm 1.0$	$-2.8 \pm 1.0$
+	56	$3.3 \pm 1.0$	$-1.3 \pm 1.0$	$2.3 \pm 1.0$	$2.9 \pm 1.0$	$-1.1 \pm 1.0$	$-1.8 \pm 1.0$
		$^1D_{\text{CH}}(\text{C7H7s})$ [Hz]	$^1D_{\text{CH}}(\text{C7H7a})$ [Hz]	$^1D_{\text{CC}}(\text{C8C6})$ [Hz]	$^1D_{\text{CC}}(\text{C9C6})$ [Hz]	$^1D_{\text{CC}}(\text{C10C2})$ [Hz]	
-	492	$18.5 \pm 1.0$	$-21.5 \pm 2.0$	$0.27 \pm 0.1$	$0.74 \pm 0.1$	$-0.84 \pm 0.2$	
+	303	$6.7 \pm 0.5$	$-15.3 \pm 0.6$	$-0.53 \pm 0.1$	$0.82 \pm 0.1$	$-0.38 \pm 0.1$	
-	303	$11.9 \pm 0.5$	$-12.3 \pm 0.5$	$0.17 \pm 0.1$	$0.41 \pm 0.1$	$-0.56 \pm 0.1$	
-	276	$10.6 \pm 1.0$	$-11.7 \pm 1.0$	$0.15 \pm 0.1$	$0.43 \pm 0.1$	$-0.49 \pm 0.1$	
+	259	$4.1 \pm 1.0$	$-16.4 \pm 1.5$	$-0.74 \pm 0.2$	$0.88 \pm 0.1$	$-0.07 \pm 0.2$	
+	128	$3.0 \pm 1.0$	$-8.2 \pm 1.0$	$-0.26 \pm 0.1$	$0.33 \pm 0.1$	$0.01 \pm 0.1$	
-	72	$2.6 \pm 1.0$	$-3.4 \pm 1.0$	$0.01 \pm 0.1$	$0.14 \pm 0.1$	$-0.10 \pm 0.1$	
+	56	$1.1 \pm 1.0$	$-3.6 \pm 1.0$	$-0.15 \pm 0.1$	$0.21 \pm 0.1$	$0.01 \pm 0.1$	

Somit konnte gezeigt werden, dass die Größe der erhaltenen RDCs über den Geldurchmesser steuerbar ist.

Daraufhin wurde das in Kapitel 2.1.2 vorgestellte Verfahren zur Strukturaufklärung mittels RDCs angewendet. Hierfür wurde zunächst, mit Hilfe des Programmes  $\text{RDC@hotFCHT}^{[164]}$  von Volker Schmidts, aus den experimentellen RDCs ( $D_{\text{exp}}$ ) zusammen mit dem bekannten Strukturmodell von IPC, der Alignmenttensor bestimmt. Aus diesem konnten, wiederum für das gleiche Strukturmodell von IPC, die theoretischen RDCs ( $D_{\text{theo}}$ ) zurück gerechnet werden. Der Vergleich der experimentellen RDCs ( $D_{\text{exp}}$ ) mit den theoretischen RDCs ( $D_{\text{theo}}$ ) ist exemplarisch für verschiedene Gele in der folgenden Abbildung dargestellt.



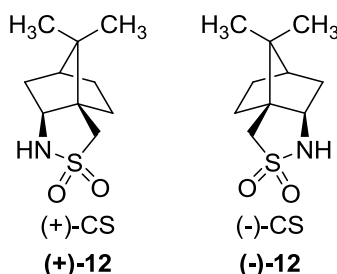
**Abbildung 4-10:** Vergleich der gemessenen RDCs ( $D_{\text{exp}}$ ), inklusive deren angenommenem Fehler, mit den theoretischen RDCs ( $D_{\text{theo}}$ ) für IPC, orientiert in PBLG-Gel/ $\text{CDCl}_3$  verschiedener Orientierungsstärke.  $Q$  ist der Qualitätsfaktor.

Die Gegenüberstellung von  $D_{\text{theo}}$  und  $D_{\text{exp}}$  weist eine hervorragende Korrelation auf, wobei alle gemessenen RDCs, innerhalb des angenommenen Fehlers, mit den theoretischen RDCs übereinstimmen. Da es sich bei IPC um ein starres Molekül bekannter Konfiguration handelt, kann diese Übereinstimmung nur für sinnvolle experimentelle RDCs erhalten werden. Zusätzlich zeigt die gute Korrelation, dass die RDCs mit geringem Fehler extrahiert werden konnten.

Demnach konnte gezeigt werden, dass die experimentellen RDCs mit der bekannten Struktur übereinstimmen, was den finalen Beweis für die Tauglichkeit der PBLG-Gele zur Strukturaufklärung, oder genauer zur Bestimmung der Relativkonfiguration, darstellt.

### 4.3.3 RDCs von 2,10-Camphorsultam (CS)

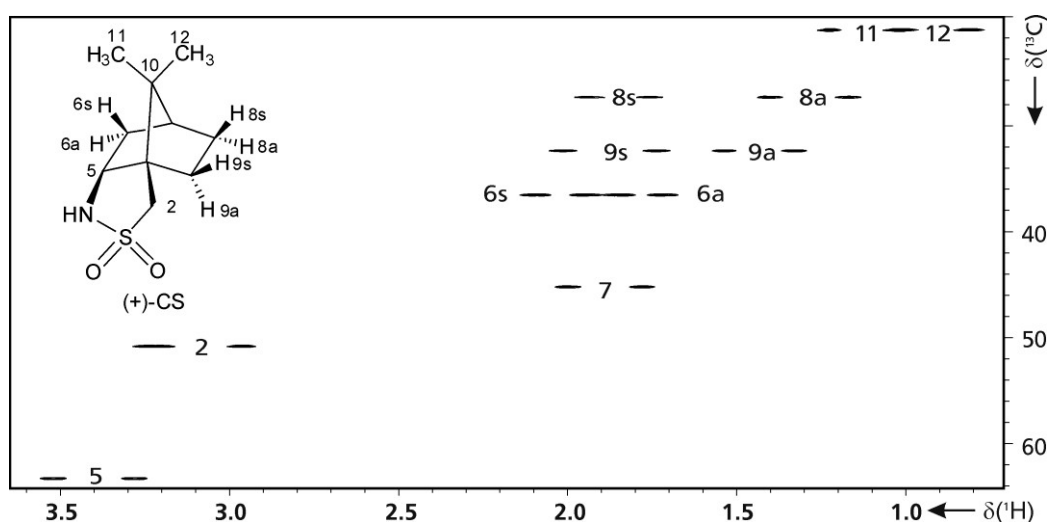
Zusätzlich zu IPC wurde mit 2,10-Camphorsultam (CS) **12** ein weiterer Analyt mit bekannter Struktur verwendet. Dieser ist ebenfalls in beiden enantiomeren Formen kommerziell erhältlich. Die RDCs konnten identisch zu den Studien von IPC erhalten werden.



**Abbildung 4-11:** Enantiomere des verwendeten Analyten CS.

Auffällig war zunächst, dass die Diffusion von CS in die PBLG-Gele mit 10-12d deutlich länger dauerte als die entsprechende Diffusionsdauer für IPC (7d). Dies kann auf eine möglicherweise stärkere Wechselwirkung des Analyten mit dem Gel zurückgeführt werden. Diese Annahme konnte anschließend bestätigt werden, indem ein  $F_2$ -gekoppeltes CLIP-HSQC Spektrum<sup>[163]</sup> von CS in einem PBLG-Gel mit einer mittleren Orientierungsstärke ( $\Delta\nu_Q(\text{CDCl}_3) = 330 \text{ Hz}$ ) aufgenommen wurde. Hierbei konnte aufgrund der starken Orientierung von CS keine einzige Kopplung extrahiert werden. Im Vergleich dazu wurden für IPC, in Gelen vergleichbarer Orientierungsstärke, alle  $^1D_{\text{CH}}$ -Kopplungen erhalten.

Aus diesem Grund wurde für CS auf Gele mit geringerem Durchmesser zurückgegriffen, deren Quadrupolaufspaltung des Lösungsmittels im Bereich von 70-100 Hz lag. Dadurch wurden Spektren mit gut auswertbaren Kopplungen erhalten.



**Abbildung 4-12:**  $F_2$ -gekoppeltes CLIP-HSQC Spektrum<sup>[163]</sup> von (+)-CS orientiert in PBLG-Gel/ $\text{CDCl}_3$  mit einer  $\Delta\nu_Q(\text{CDCl}_3) = 90 \text{ Hz}$ .

Aufgrund von Signalüberlappungen in den *F2*-gekoppelten Spektren wurden zusätzlich *F1*-gekoppelte HSCQ Spektren mit BIRD Filter aufgenommen.<sup>[165, 166]</sup> Hierdurch konnten für CS, bis auf wenige Ausnahmen, alle  $^1D_{CH}$ -RDCs erhalten werden. Die erhaltenen RDCs lagen im Bereich von 22,4 bis -10,6 Hz. Zusätzlich konnte für RDCs, welche sowohl im *F2*- als auch im *F1*-gekoppelten Spektrum extrahiert werden konnten, durch Mittelung dieser, eine höhere Genauigkeit erhalten werden.

**Tabelle 4-7:** RDCs von (+)- und (-)-CS orientiert in PBLG-Gelen/ $CDCl_3$  verschiedener Orientierungsstärke.

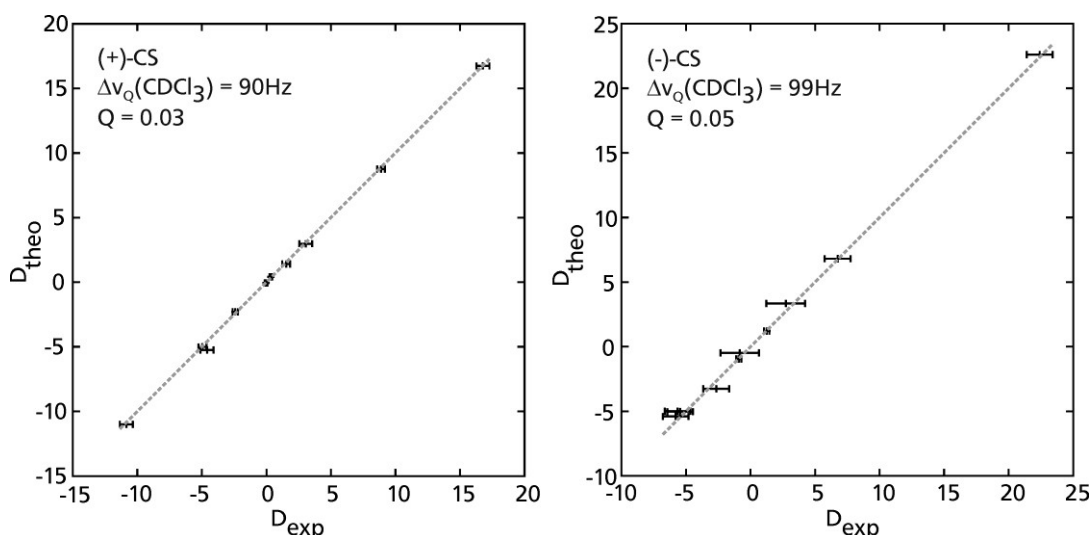
#	CS	$\Delta\nu_Q(CDCl_3)$ [Hz]	$^1D_{CH}(C5H5)$ [Hz]	$^1D_{CH}(C6H6a)$ [Hz]	$^1D_{CH}(C6H6s)$ [Hz]	$^1D_{CH}(C7H7)$ [Hz]	$^1D_{CH}(C8H8a)$ [Hz]
1	+	70	$-2.3 \pm 0.5$	$0.4 \pm 2.0$	$8.1 \pm 2.0$	$-4.7 \pm 1.0$	$2.2 \pm 1.0$
2	+	90	$-2.5 \pm 0.2$	$1.7 \pm 0.3$	$8.8 \pm 0.3$	$-5.3 \pm 1.0$	$2.7 \pm 0.5$
3	-	88	$-5.0 \pm 0.2$	X <sup>a</sup>	X <sup>a</sup>	$-5.8 \pm 0.4$	$6.6 \pm 0.3$
4	-	97	$-6.0 \pm 1.0$	X <sup>a</sup>	X <sup>a</sup>	$-6.3 \pm 1.0$	$6.0 \pm 1.0$
5	-	99	$-5.7 \pm 0.5$	$2.7 \pm 1.5$	$-0.8 \pm 1.5$	$-5.9 \pm 1.0$	$6.8 \pm 0.8$

#	CS	$\Delta\nu_Q(CDCl_3)$ [Hz]	$^1D_{CH}(C8H8s)$ [Hz]	$^1D_{CH}(C9H9a)$ [Hz]	$^1D_{CH}(C9H9s)$ [Hz]	$^1D_{CC}(C11C10)$ [Hz]	$^1D_{CC}(C12C10)$ [Hz]
1	+	70	$-7.1 \pm 1.0$	$-3.1 \pm 1.0$	$14.6 \pm 1.0$	$0.0 \pm 0.1$	$0.4 \pm 0.1$
2	+	90	$-10.6 \pm 0.5$	$-5.2 \pm 0.5$	$17.1 \pm 0.5$	$0.0 \pm 0.1$	$0.4 \pm 0.1$
3	-	88	$-5.4 \pm 0.4$	$-2.7 \pm 0.2$	$21.1 \pm 0.5$	$-0.8 \pm 0.1$	$1.1 \pm 0.1$
4	-	97	$-4.7 \pm 1.0$	$-3.0 \pm 0.5$	$23.3 \pm 2.0$	$-1.0 \pm 0.2$	$1.5 \pm 0.2$
5	-	99	$-5.5 \pm 1.0$	$-2.7 \pm 0.5$	$22.4 \pm 0.5$	$-0.9 \pm 0.2$	$1.3 \pm 0.2$

<sup>a</sup>Nicht auswertbar aufgrund von Signalüberlappung.

Da es sich bei CS um ein starres Molekül bekannter Konfiguration handelt konnten anschließend, wie bereits für IPC beschrieben (Kapitel 4.3.2), die experimentellen RDCs ( $D_{exp}$ ) mit den zurück gerechneten theoretischen RDCs ( $D_{theo}$ ) verglichen werden. Für verschiedene Gele ist in der folgenden Abbildung dieser Vergleich dargestellt.



**Abbildung 4-13:** Vergleich der gemessenen RDCs ( $D_{\text{exp}}$ ), inklusive deren angenommenem Fehler, mit den theoretischen RDCs ( $D_{\text{theo}}$ ) für CS, orientiert in PBLG-Gel/ $\text{CDCl}_3$  verschiedener Orientierungsstärke.  $Q$  ist der Qualitätsfaktor.

Auch im Falle von CS wurde eine sehr gute Übereinstimmung erhalten. Somit kann davon ausgegangen werden, dass die synthetisierten PBLG-Gele generell als Alignmentmedium zur Strukturaufklärung einsetzbar sind.

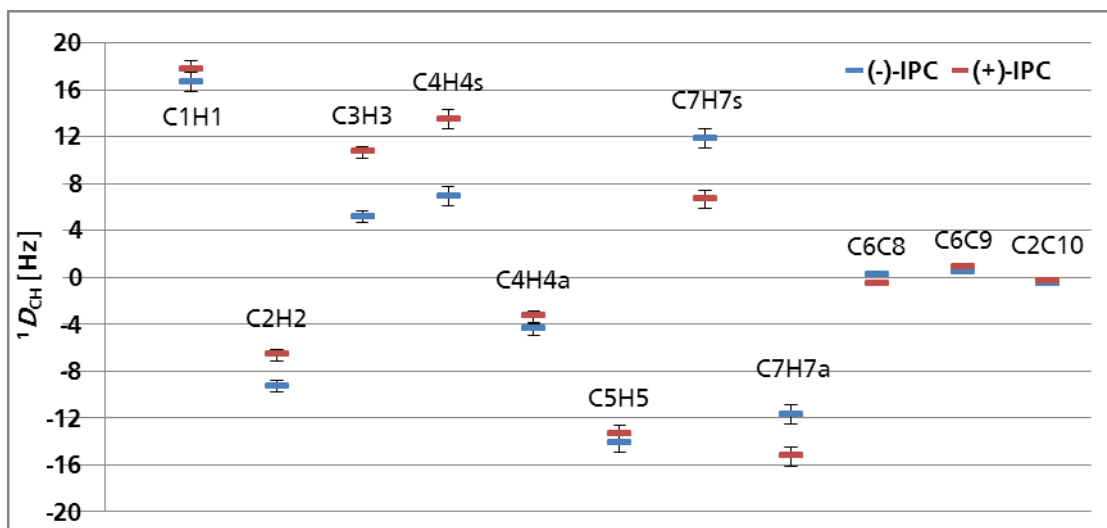
#### 4.4 Enantiomerendifferenzierende Eigenschaften der synthetisierten Gel

Im letzten Schritt musste noch geklärt werden, ob die synthetisierten Gele die gewünschte Enantiomerendifferenzierung zeigen. Wie in Kapitel 2.3 angeführt, wird für Enantiomere in einem enantiomerendifferenzierenden Alignmentmedium, aufgrund von diastereomorphen Wechselwirkung zwischen Medium und Analyt, eine ungleiche Orientierung erhalten. Folglich werden ungleiche Alignmenttensoren und dementsprechend unterschiedliche RDCs beobachtet.

##### a) IPC als Analyt

Zunächst wurden die RDCs beider IPC-Enantiomere in einem **physikalisch identischen Gel** vermessen. Diese Vorgehensweise wurde gewählt, um eine etwaige Inhomogenität zwischen verschiedenen Gelen, was beispielsweise die äußere Form und Größe angeht, auszuschließen. Hierfür wurde der Analyt zwischen den Messungen herausgewaschen. Dies konnte durch etwa zehnmalsiges Austauschen der überstehenden Lösung realisiert werden, wobei der Analyt aus dem Gel in die überstehende Lösung diffundierte. Zusätzlich konnte gezeigt werden, dass die synthetisierten Gele mehrfach verwendbar sind und der Analyt quantitativ wiedergewonnen werden kann.

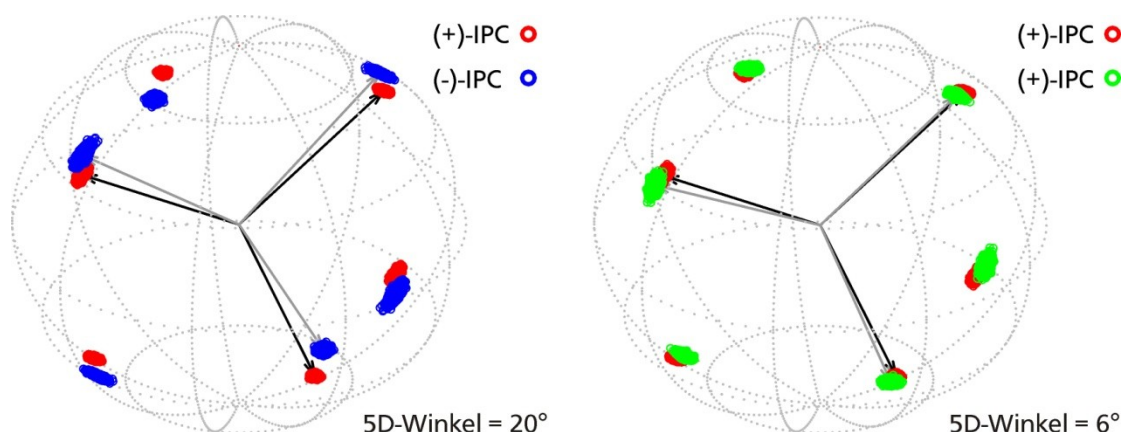
In der folgenden Abbildung sind die jeweils erhaltenen RDCs aufgetragen. Die Differenz der RDCs beträgt für viele Kopplungen deutlich mehr als der jeweilige angenommene Fehler. Dies ist ein erster Hinweis auf diastereomorphe Wechselwirkungen zwischen dem Gel und dem Analyt.



**Abbildung 4-14:** Vergleich der  $^1D_{CH}$  RDCs von (+)-IPC (rot) und (-)-IPC (blau) orientiert in einem physikalisch identischen PBLG-Gel/ $CDCl_3$  mit einer  $\Delta\nu_Q(CDCl_3)$  von 303 Hz und dem jeweils angenommenen Fehler (schwarz).

Im nächsten Schritt wurde, mit Hilfe der Software RDC@hotFCHT,<sup>[164]</sup> aus den experimentellen RDCs sowie dem Strukturmodell für IPC, der Alignmenttensor für (+)- und (-)-IPC ermittelt. Wie in Kapitel 2.1.2 dargestellt, beschreibt dieser die Orientierung des Analyten im Alignmentmedium. **Alignmenttensoren** lassen sich über eine **Verteilung der Eigenvektoren** in einem dreidimensionalen Koordinatensystem grafisch darstellen. Auf diesem Wege konnte schließlich der Unterschied der Alignmenttensoren von (+)- und (-)-IPC visualisiert werden, zudem wurde der zugehörige **5D-Winkel** mit Hilfe der Software comparetensors<sup>[62]</sup> von Volker Schmidts ermittelt (Abbildung 4-15, links). Bei diesem handelt es sich um ein Maß für den Unterschied der Orientierungen. Im Falle einer identischen Orientierung hat der Winkel den Wert Null.

Zusätzlich wurde, nach der Messung der RDCs von (+)-IPC, dieses aus dem Gel entfernt und anschließend erneut eingebracht, und ein weiteres Mal die RDCs bestimmt. Dies sollte zeigen, inwieweit der Vorgang des Herauslösen, sowie der Diffusion des Analyten in das Gel, einen Einfluss auf die Orientierung hat (Abbildung 4-15, rechts).



**Abbildung 4-15:** Verteilung der Eigenvektoren der Alignmenttensoren von (+)-IPC (rot) und (-)-IPC (blau) links, und (+)-IPC (rot) und (+)-IPC (grün) rechts, orientiert in einem physikalisch identischen PBLG-Gel/ $\text{CDCl}_3$ , nach Herauswaschen des jeweils anderen, sowie der zugehörige 5D-Winkel.<sup>[164, 167]</sup>

Die farbigen Areale beschreiben den Raum, in welchem jeweils die Eigenvektoren (x, y oder z) des Alignmentstensor liegen. Die Größe des jeweiligen Areals gibt somit die Ungenauigkeit der Orientierung an. Diese hängt direkt von dem angenommenen Fehler der verwendeten RDCs ab. Der angegebene 5D-Winkel wird jeweils aus einem Satz an Eigenvektoren (siehe Pfeile in Abbildung 4-15) welche jeweils im Schwerpunkt dieses Areals liegen, berechnet.

Grafisch ist eindeutig ein Unterschied der Orientierungen beider Enantiomere erkennbar. Die Areale der Eigenvektoren sind hier getrennt, bzw. überlappen nur geringfügig. Der Unterschied in der Orientierung kann anhand des 5D-Winkels auf  $20^\circ$  quantifiziert werden. Im Vergleich hierzu, fällt die Differenz für die identischen Enantiomere, mit  $6^\circ$ , signifikant geringer aus. Zudem überlappen hier die Räume der Eigenvektoren deutlich.

Nach diesen ersten vielversprechenden Ergebnissen wurden die Alignmenttensoren von (+)- und (-)-IPC in **physikalisch nicht identischen Gelen** ermittelt. Hierbei wurde nur auf Gele mit einer Quadrupolaufspaltung des Lösungsmittels ( $\text{CDCl}_3$ ) von größer als 250 Hz zurückgegriffen. Für Gele mit einem schwächeren Grad an Alignment war das Verhältnis zwischen den gemessenen RDCs und dem angenommenen Fehler zu klein. Der Unterschied der Alignmenttensoren wurde anhand des 5D-Winkels betrachtet (Tabelle 4-8).

**Tabelle 4-8:** Vergleich der 5D-Winkel, der Alignmenttensoren von (+)- und (-)-IPC, ermittelt in Gelen mit unterschiedlicher Quadrupolaufspaltung ( $\text{CDCl}_3$ ).

		(+) -IPC				
(-)-IPC	$\Delta\nu_Q$ [Hz]	301	259	293	303	314
	492	21.5	29	23.1	18.8	24
	276	21.9	28.6	22.9	18.9	23.8
	377	17	24.1	18.4	14.3	19.1
	303	22.8	29.6	23.9	19.7	24.7
	303	23.3	30.2	24.4	19.9	25.1

Im Mittel wurde ein 5D-Winkel von etwa  $22^\circ$  erhalten, sowie eine Abweichung von etwa  $7^\circ$ . Die bestimmten Werte stimmen gut mit den oben bestimmten Werten des physikalisch identischen Gels überein. Um die Enantiodifferenzierung zwischen physikalisch nicht identischen Gelen zu verifizieren, wurde anschließend noch der 5D-Winkel zwischen jeweils identischen Enantiomeren verglichen. Dieser sollte im idealen Fall  $0^\circ$  betragen. Hierbei ist zu sagen, dass die verwendete Software (V. Schmidts) bis dato noch keine Bestimmung des Fehlers des 5D-Winkels erlaubt. Somit kann hier nur eine Abschätzung getroffen werden, bis zu welchem 5D-Winkel eine Orientierung als identisch betrachtet werden kann.

**Tabelle 4-9:** Vergleich der 5D-Winkel, der Alignmenttensoren von (+)- bzw. (-)-IPC, ermittelt in Gelen mit unterschiedlicher Quadrupolaufspaltung ( $\text{CDCl}_3$ ).

(-)-IPC					(+) -IPC						
(-)-IPC	$\Delta\nu_Q$ [Hz]	276	377	303	303	(+) -IPC	$\Delta\nu_Q$ [Hz]	259	293	303	314
	492	2.6	5.4	2.1	1.7		301	7.6	1.2	3.9	3
	276	-	5.5	1.2	2.6		259	-	6.4	11.4	6.3
	377	-	-	6.3	6.7		293	-	-	5	2
	303	-	-	-	1.5		303	-	-	-	6

Die erhaltenen Werte weichen von den erwarteten  $0^\circ$  für eine identische Orientierung geringfügig ab. Dies sollte allerdings nicht überinterpretiert werden. Als Gründe hierfür kommen, zum einen nicht ideal identische Gele, und zum anderen die unvermeidliche Ungenauigkeit der berechneten Orientierung aufgrund der angenommenen Fehler der RDCs, in Frage. Aufgrund der erhaltenen Werte, scheint die Annahme eines Fehlers des 5D-Winkels, in der Größenordnung von  $5\text{-}7^\circ$ , als sinnvoll.

Der Vergleich zeigt dennoch, dass die Alignmenttensoren der identischen Verbindungen, jeweils einen geringeren Unterschied aufweisen, als von (+)- und (-)-IPC untereinander. Somit

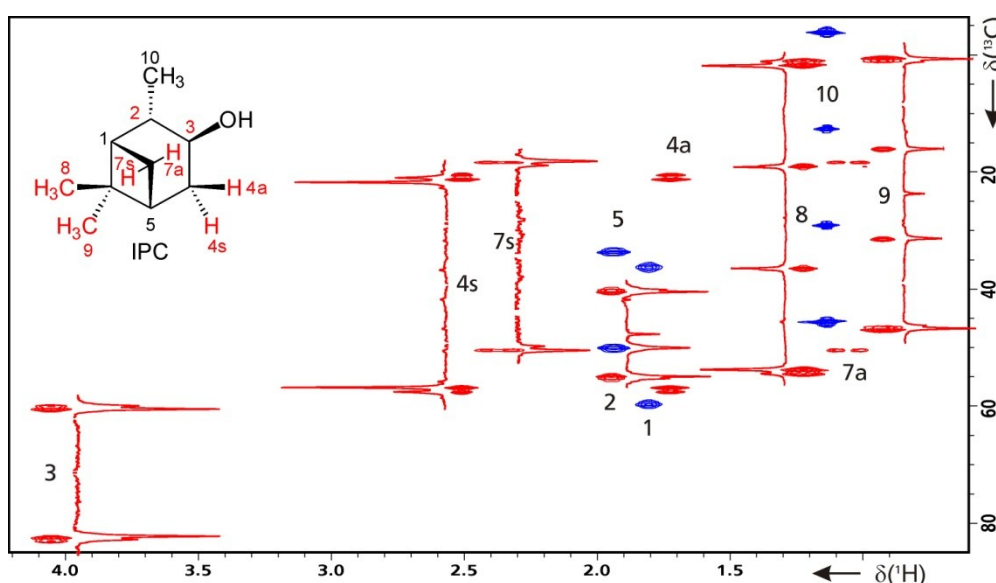


kann eine enantiodifferenzierende Wirkung der Gele, als wahrscheinlichste Ursache für die ungleiche Orientierung des Analyten angenommen werden.

Der endgültige Beweis, der enantiodifferenzierenden Wirkung der PBLG-Gele auf IPC, konnte durch Vermessen einer **skalemischen Mischung** erbracht werden. Hierbei wurden die Enantiomere, in einem 2/1-Verhältnis, in das Gel eingebracht. Da sich hierbei beide Enantiomere im Gel befinden, können diese unter identischen Bedingungen untersucht werden. Im Falle von Enantiodifferenzierung werden unterschiedliche RDCs für die Enantiomere erwartet. Dies sollte sich anhand von zwei beobachtbaren  $^1T_{\text{CH}}$ -Kopplungen und somit einer **doppelten Linienzahl** bemerkbar machen.

Die Differenz in den RDCs für beide Enantiomere beträgt maximal ca. 7 Hz (Abbildung 4-14). Dieser Unterschied konnte in einem *F2*-gekoppelten CLIP-HSQC Spektrum<sup>[163]</sup> nicht beobachtet werden. Aus diesem Grund wurde ein ***F1*-gekoppeltes HSQC Spektrum mit BIRD Filter**<sup>[165, 166]</sup> und einem Skalierungsfaktor von 20 aufgenommen. Hierbei wird die jeweilige  $^1T_{\text{CH}}$ -Kopplung um das 20-Fache multipliziert dargestellt. Da Methylgruppen als Quartett erhalten werden, wird hierbei ein Skalierungsfaktor von 60 beobachtet. Für diastereotope Protonen wird jeweils die Summe beider  $^1T_{\text{CH}}$ -Kopplungen erhalten. Somit konnten selbst kleine Unterschiede in den RDCs beider Enantiomere sichtbar gemacht werden.

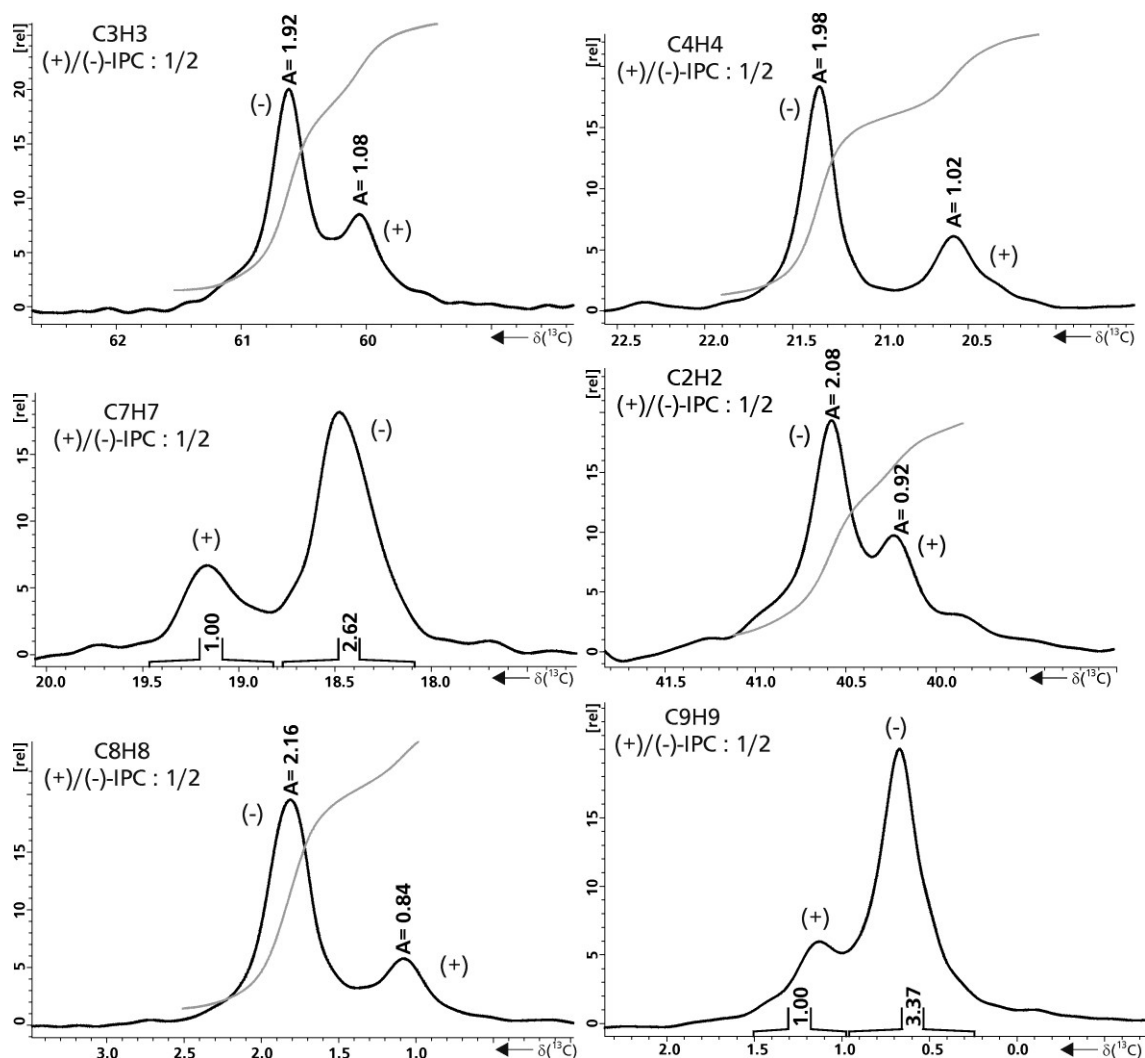
Folgende Abbildung zeigt das aufgenommene *F1*-gekoppelte Spektrum. Die Signale mit doppelter Linienzahl, anhand derer die enantiodifferenzierende Eigenschaft der Gele ersichtlich wird, sind rot markiert.



**Abbildung 4-16:** *F1*-gekoppeltes HSQC Spektrum mit BIRD Filter und einem Skalierungsfaktor von 20<sup>[165, 166]</sup> von (+)/(-)-IPC (1/2) orientiert in PBLG-Gel/ $\text{CDCl}_3$  mit einer  $\Delta\nu_Q(\text{CDCl}_3) = 304 \text{ Hz}$ . Die rot markierten Signale zeigen jeweils eine doppelte  $^1T_{\text{CH}}$ -Aufspaltung.

Wie erwartet, weisen jene Kopplungen, welche bereits in den Einzelmessungen deutliche Unterschiede in den RDCs aufwiesen, nämlich C2H2, C3H3, C4H4, C7H7, C8H8 und C9H9 (Abbildung 4-14) Signale mit klar differenzierbaren  $^1T_{CH}$ -Kopplungen beider Enantiomere auf (Abbildung 4-16, rot markierte Signale).

Um nun noch zu untersuchen, ob sich das eingesetzte Verhältnis auch in den Signalverhältnissen wiederfindet, wurde für diese Signale eine Reihe aus dem Spektrum extrahiert, und das hochfeldverschobene Dublett integriert. Aufgrund der Signalform sowie einer fehlenden Basislinientrennung wurden die Dubletts mit dem „Deconvolution“-Befehl der Software TOPSPIN integriert. In zwei Fällen (C7H7 und C9H9) konnten hierbei keine Integrale erhalten werden. In diesem Fall wurde das Signal manuell integriert.



**Abbildung 4-17:** Hochfeldverschobenes Dublett extrahiert aus Reihen eines  $F1$ -gekoppelten HSQC Spektren mit BIRD Filter und einem Skalierungsfaktor von 20<sup>[165, 166]</sup> von (+)/(-)-IPC (1/2) orientiert in PBLG-Gel/ $CDCl_3$  mit einer  $\Delta\nu_Q(CDCl_3) = 304$  Hz. Zusätzlich ist das Integral des jeweiligen Enantiomers angegeben.

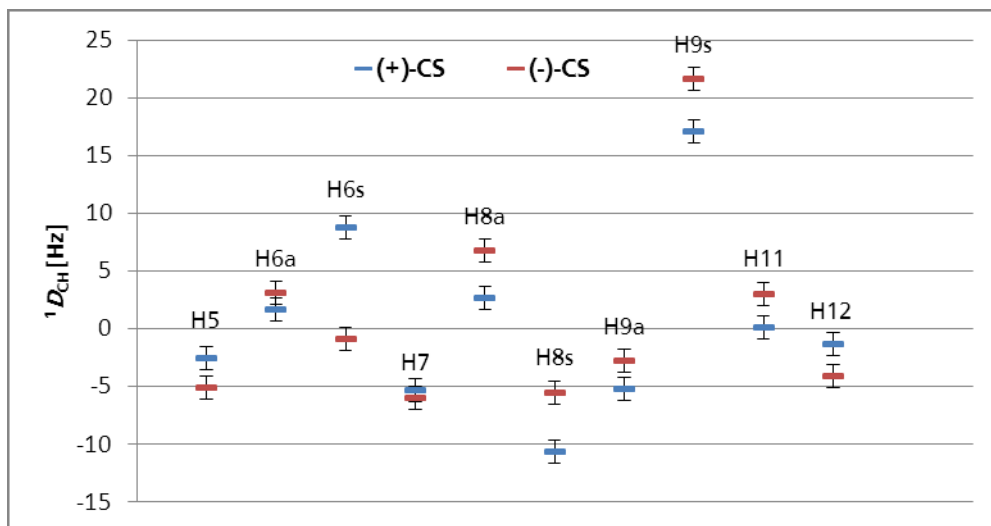
Anhand der erhaltenen Integrale konnten die Signale dem jeweiligen Enantiomer zugeordnet werden. Auch das Integral-Verhältnis stimmt sehr gut mit dem eingesetzten Enantiomeren-

Verhältnis überein. Lediglich die manuell integrierten Signale zeigen eine deutliche Abweichung vom eingesetzten Enantiomeren-Verhältnis, allerdings sind die hierbei erhaltenen Integrale stark fehlerbehaftet. Auch ist zu beachten, dass sich bei stark unterschiedlich großen  $^1T_{CH}$  die Magnetisierungstransferamplituden unterscheiden können/müssen.

Die Beobachtung eines doppelten Signalsatzes, für skalemische Mischungen von IPC, konnte in mehreren Gelen reproduziert werden. Somit kann die enantiomerendifferenzierende Wirkung, der synthetisierten PBLG-Gele, für IPC bestätigt werden.

#### b) CS als Analyt

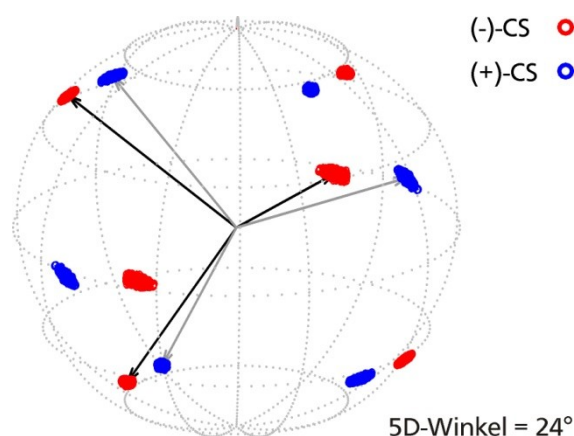
Die enantiomerendifferenzierende Wirkung der PBLG-Gele auf Camphorsultam (CS) wurde ebenfalls untersucht. Abweichend von den Betrachtungen zu IPC, wurde für CS auf einen Vergleich der RDCs beider Enantiomere, in einem physikalisch identischen Gel, verzichtet. RDCs wurden direkt in **physikalisch nicht identischen Gelen** vermessen und anschließend verglichen. (+)- und (-)-CS wurde hierfür in Gelen mit ähnlicher Alignmentstärke orientiert (siehe Tabelle 4-7, Einträge 2 und 5). Die folgende Abbildung zeigt die jeweilige Differenz der RDCs, wobei auf eine Quadrupolaufspaltung von 90 Hz Normiert wurde.



**Abbildung 4-18:** Vergleich der  $^1D_{CH}$  RDCs von (+)-CS (blau) und (-)-CS (rot) orientiert in einem PBLG-Gel/ $CDCl_3$  und dem jeweils angenommenen Fehler (schwarz).

Der Unterschied in den RDCs beträgt für die meisten Kopplungen deutlich mehr als der jeweilige Fehler. Dies ist ein klarer Hinweis auf diastereomorphe Wechselwirkungen zwischen Gel und Analyt.

Im nächsten Schritt wurde aus den gemessenen RDCs, mit Hilfe der Software RDC@hotFCHT,<sup>[164]</sup> der Alignmenttensor für (+)- und (-)-CS ermittelt und diese, wie bereits für IPC durchgeführt (siehe oben), direkt verglichen. In der folgenden Abbildung ist die **Verteilung der Eigenvektoren** der Alignmenttensoren dargestellt sowie der zugehörige **5D-Winkel**.



**Abbildung 4-19:** Verteilung der Eigenvektoren der Alignmenttensoren von (-)-CS (rot) und (+)-CS (blau), orientiert in ein PBLG-Gel/ $\text{CDCl}_3$ , sowie der zugehörige 5D-Winkel.<sup>[164, 167]</sup>

Grafisch ist ein deutlicher Unterschied der Orientierungen beider Enantiomere erkennbar. Dieser Unterschied kann anhand des 5D-Winkels auf  $24^\circ$  quantifiziert werden. Im Vergleich zu IPC (Abbildung 4-15) konnte die Orientierung von CS mit größerer Genauigkeit bestimmt werden.

Anschließend wurden die 5D-Winkel aller mittels der RDCs aus Tabelle 4-7 berechneter Alignmenttensoren bestimmt (Tabelle 3-10).

**Tabelle 4-10:** Vergleich der 5D-Winkel für beide Enantiomere von CS orientiert in verschiedenen PBLG-Gelen. In Klammern ist die jeweilige Quadrupolaufspaltung des Lösungsmittels  $\text{CDCl}_3$  angegeben. Die fett gedruckten Einträge beziehen sich auf die Kombination (+)/(-)-CS, die nicht fett gedruckten Einträge beziehen sich auf die Kombination (+)/(+)- oder (-)/(-)-CS.

	(+)-CS (90 Hz)	(-)-CS (97 Hz)	(-)-CS (99 Hz)	(-)-CS (88 Hz)
(+)-CS (70 Hz)	5.4	<b>24.0</b>	<b>24.3</b>	<b>22.9</b>
(+)-CS (90 Hz)	-	<b>25.9</b>	<b>25.6</b>	<b>24.1</b>
(-)-CS (97 Hz)	-	-	3	4.5
(-)-CS (99 Hz)	-	-	-	2.6

Der Wert des 5D-Winkels für den Vergleich beider Enantiomere liegt reproduzierbar im Bereich von  $24^\circ$ . Der Vergleich der jeweils gleichen Enantiomere, also (+)/(+) und (-)/(-) liefert jeweils einen deutlich geringeren 5D-Winkel. Dementsprechend kann eine

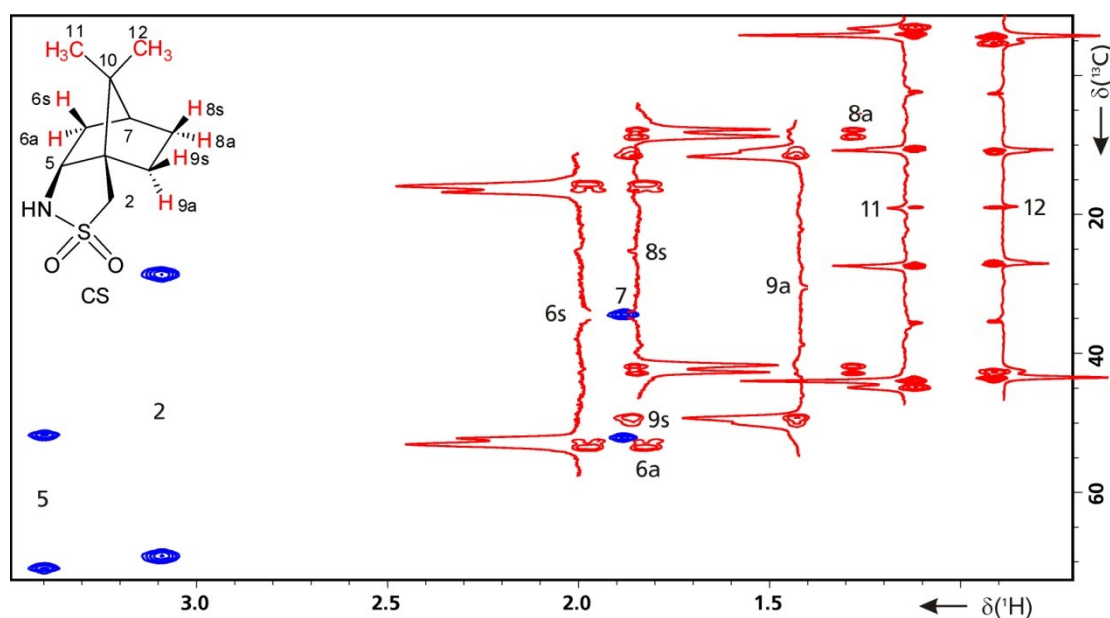
Inhomogenität der Gele als Ursache für die Differenz in der Orientierung der Enantiomere ausgeschlossen werden.

Somit kann in verschiedenen PBLG-Gelen eine reproduzierbare Orientierung erhalten werden. Im Vergleich zu IPC, werden für CS geringere Streuungen in den 5D-Winkeln erhalten. Möglicherweise erlauben Gele mit geringerer Quadrupolaufspaltung, wie sie für CS eingesetzt wurden, eine genauere Bestimmung des Alignmenttensors. Der physikalische Stress auf die Gele ist hier geringer, was eine bessere Homogenität der Gele zur Folge haben könnte.

Der endgültige Beweis für die Enantiodifferenzierung von CS in PBLG-Gelen konnte mit Hilfe der Messung einer **skalemischen Mischung** erbracht werden.

Die Differenz in den RDCs für beide Enantiomere beträgt laut Tabelle 4-7 maximal etwa 9 Hz. Dieser Unterschied konnte nicht in einem *F2*-gekoppelten Clip-HSQC Spektrum<sup>[163]</sup> beobachtet werden. Aus diesem Grund wurde ein ***F1*-gekoppeltes HSQC Spektrum mit BIRD Filter**<sup>[165, 166]</sup> und einem Skalierungsfaktor von 20 aufgenommen.

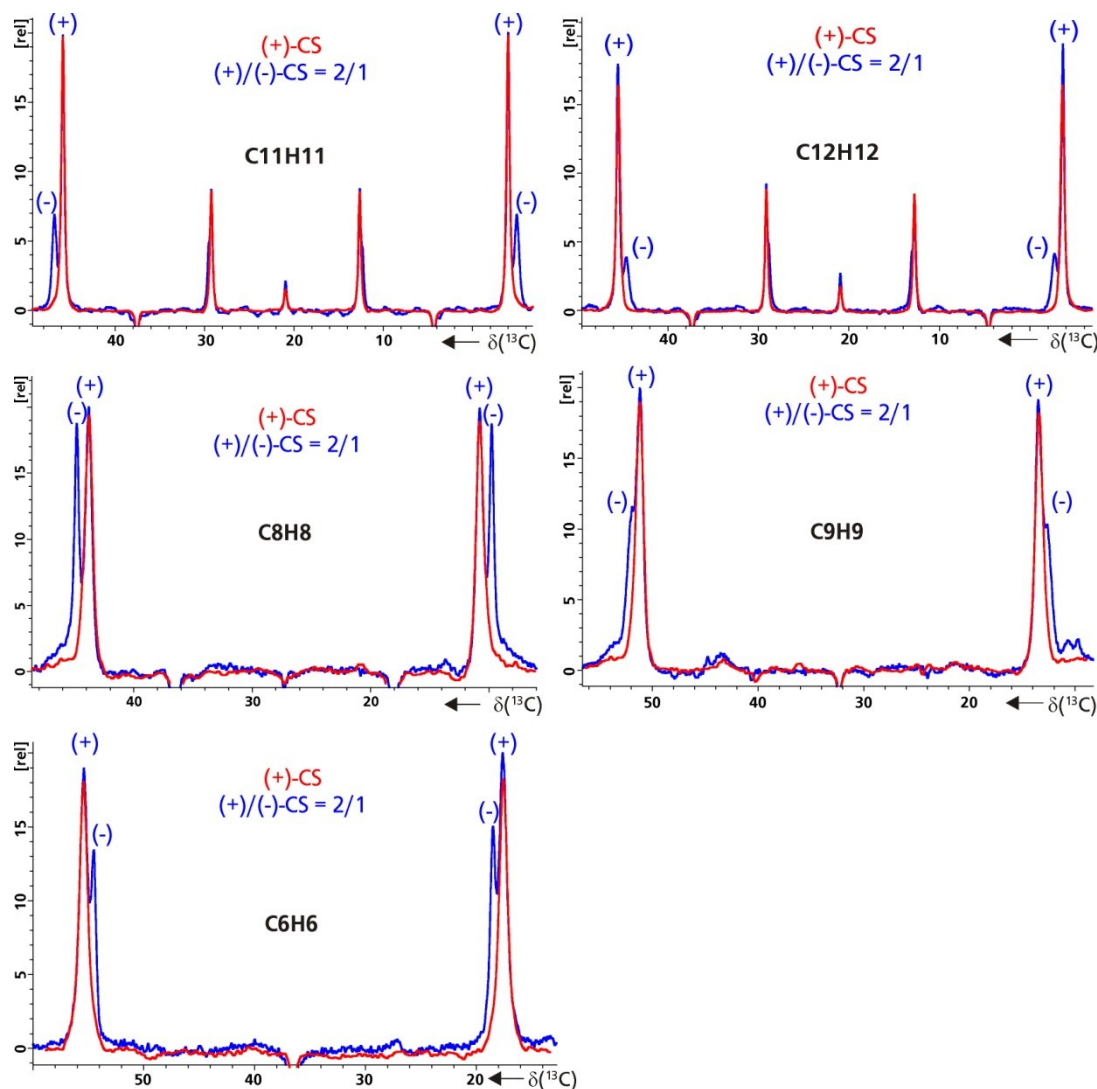
Folgende Abbildung zeigt das aufgenommene *F1*-gekoppelte Spektrum. Die Signale mit doppelter Linienzahl, anhand derer die enantiodifferenzierende Eigenschaft des Gels ersichtlich wird, sind rot markiert.



**Abbildung 4-20:** *F1*-gekoppeltes HSQC Spektrum mit BIRD Filter und einem Skalierungsfaktor von 20<sup>[165, 166]</sup> von (+)/(-)-CS (2/1) orientiert in PBLG-Gel/CDCl<sub>3</sub> mit einer  $\Delta\nu_Q(\text{CDCl}_3) = 90 \text{ Hz}$ . Die rot markierten Signale zeigen jeweils eine doppelte  $^1T_{\text{CH}}$ -Aufspaltung.

Kopplungen, welche bereits bei Messungen der einzelnen Enantiomere einen deutlichen Unterschied aufwiesen (siehe Abbildung 4-18), zeigen im *F1*-gekoppelten Spektrum ebenfalls

klare Differenzen (siehe Abbildung 4-20: Signale in rot). Von diesen Signalen wurde jeweils eine Reihe extrahiert. Die Zuordnung der Enantiomere gelang anschließend zum einen Anhand der jeweiligen **Integrale** (wie bereits für IPC gezeigt), sowie durch den Vergleich mit einem *F1*-gekoppelten Spektrum eines einzelnen Enantiomers (siehe Abbildung 4-21).



**Abbildung 4-21:** Reihen aus *F1*-gekoppelten HSQC Spektren mit BIRD Filter und einem Skalierungsfaktor von  $20^{[165, 166]}$  von (+)/(-)-CS (2/1) (blau) und (+)-CS (rot) orientiert in PBLG-Gel/ $\text{CDCl}_3$  mit einer  $\Delta\nu_Q(\text{CDCl}_3) = 90$  Hz.

Unter dem roten Signal des einzelnen Enantiomers liegt exakt das Signal des gleichen Enantiomers (in diesem Fall (+)-CS) in der skalemischen Mischung. Somit konnte anhand des Vergleiches, mit der Messung eines einzelnen Enantiomers, eindeutig nachgewiesen werden, dass der beobachtete zweite Datensatz vom zusätzlichen Enantiomer in der Probe stammt. Außerdem wird ersichtlich, dass die Kopplungen der einzelnen Enantiomere nicht durch die Anwesenheit des zweiten Enantiomers beeinflusst werden.

Abschließend wurde die Differenz der Kopplungen beider Enantiomere in der skalemischen Mischung, mit der Differenz der RDCs der Einzelmessungen in unterschiedlichen Gelen

verglichen. Wie bereits erwähnt, werden für die diastereotopen Protonen H6, H8 und H9 jeweils die Summe beider  $^1T_{CH}$ -kopplungen erhalten. Somit wurde ebenfalls die Summe der RDCs der Einzelmessungen zum Vergleich herangezogen.

**Tabelle 4-11:** Vergleich der Differenzen der  $^1D_{CH}$ -Kopplungen von (+)- und (-)-CS der Messungen mit einzelmem Enantiomer in der Probe, mit der Differenz beider Enantiomere welche in einer skalemischen Mischung beobachtet wurden.

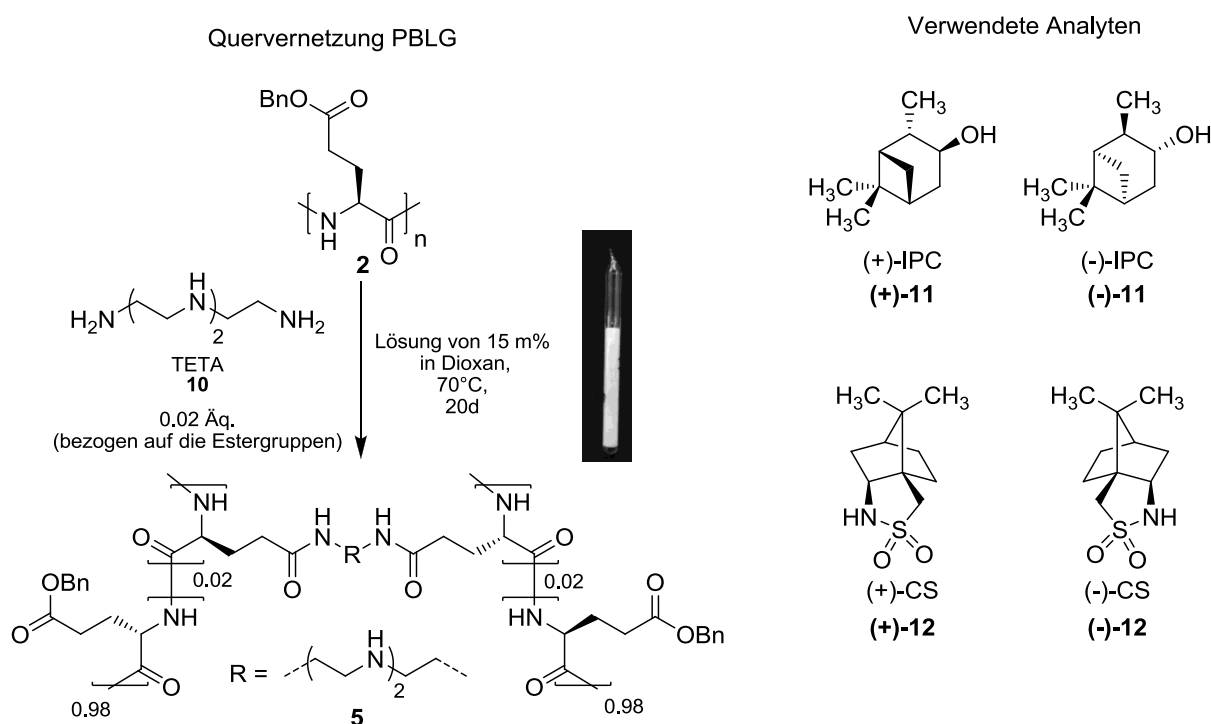
	$^1D_{CH} ((+)\text{-CS}) - ^1D_{CH} ((-)\text{-CS})^1$ [Hz]	$^1D_{CH} ((+)\text{-CS}) - ^1D_{CH} ((-)\text{-CS})^2$ [Hz]	$^1D_{CH} ((+)\text{-CS}) - ^1D_{CH} ((-)\text{-CS})^3$ [Hz]
<b>C5H5</b>	$-2.6 \pm 0.5$	$_{-}^4$	$_{-}^4$
<b>C6H6</b>	$-8.3 \pm 1.5$	$-6.8 \pm 1.0$	$-6.9 \pm 1.0$
<b>C7H7</b>	$-0.6 \pm 1.0$	$_{-}^4$	$_{-}^4$
<b>C8H8</b>	$9.1 \pm 1.0$	$7.9 \pm 1.0$	$8.3 \pm 1.0$
<b>C9H9</b>	$6.9 \pm 0.5$	$6.3 \pm 0.5$	$6.3 \pm 0.5$
<b>C11H11</b>	$2.9 \pm 0.2$	$2.5 \pm 0.2$	$2.5 \pm 0.2$
<b>C12H12</b>	$-2.8 \pm 0.2$	$-2.5 \pm 0.2$	$-2.6 \pm 0.2$

<sup>1</sup>in Einzelmessung. <sup>2</sup>in skalemischer Mischung (+)/(-) : 2/1. <sup>3</sup>in skalemischer Mischung (+)/(-) : 1/2. <sup>4</sup>keine Differenz auswertbar.

Der Unterschied der RDCs zwischen den Enantiomeren in der skalemischen Mischung stimmt sehr gut mit der Differenz aus den Einzelmessungen überein. Demnach stimmt die Enantiomerendifferenzierung welche in der skalemischen Mischung im identischen Gel beobachtet wurde mit der Enantiomerendifferenzierung, welche in physikalisch nicht identischen Gelen beobachtet wurde, überein. Somit konnte eine reproduzierbare Enantioidifferenzierung für CS in verschiedenen PBLG-Gelen nachgewiesen werden.

## 4.5 Zusammenfassung und Ausblick: PBLG-Gele

Ausgehend von PBLG **2** konnte das PBLG-Gel **5** synthetisiert werden. Als Quervernetzer wurde das Diamin **10** (TETA) eingesetzt. Nach einem umfassenden Screening der Reaktionsbedingungen, konnte ein kleiner Bereich an optimalen Bedingungen ermittelt werden, in welchem die gewünschten Quell- und Alignmenteigenschaften erhalten werden. Ausschlaggebend für eine erfolgreiche Synthese war zudem die Entwicklung eines adäquaten Reaktionsgefäßes. Mit Hilfe eines Teflonrohres in einem abgeschmolzenen Glasrohr, konnte die Synthese unter Luftausschluss durchgeführt werden und anschließend das Polymergel zerstörungsfrei aus dem Gefäß entfernt werden. Die ermittelten optimalen Reaktionsbedingungen sind im folgenden Schema zusammengefasst.



**Schema 4-5:** Optimale Quervernetzungsbedingungen (links), sowie die verwendeten Analyten (rechts).

Die synthetisierten Gele quellen in THF, Dioxan, Chloroform, DCM und Benzol, wobei eine Equilibrierungszeit bei 40°C von etwa 30-40 Tagen beobachtet wurde. Zudem konnte gezeigt werden, dass durch Variation des Reaktionsgefäßdurchmessers und damit des Geldurchmessers, PBLG-Gele mit unterschiedlichen Orientierungsstärken erhalten werden. Die besten Ergebnisse wurden für Reaktionsgefäßdurchmesser von 5 und 6 mm erhalten. In diesem Bereich sind Teflonrohre in einer Abstufung von 0,1 mm erhältlich. Somit kann die Stärke des Alignments, von einer schwachen Orientierung aufwärts nahezu frei skaliert werden. Zudem stehen noch Versuche zur Anwendbarkeit des Stretching Apparatus<sup>[74-76]</sup> aus.



---

Mit Hilfe der beiden Analyten, IPC **11** und CS **12**, konnte die Eignung der PBLG-Gele als Alignmentmedium zur Strukturaufklärung mittels RDCs gezeigt werden. Die erhaltenen anisotropen NMR-Spektren erlaubten die zuverlässige und exakte Extraktion von RDCs, was wiederum die verlässliche Bestimmung der Relativkonfiguration ermöglicht.

Darüber hinaus konnte für die chiralen Verbindungen IPC und CS eine Enantiomerendifferenzierung in den PBLG-Gelen beobachtet werden. Aufgrund von diastereomorphen Wechselwirkungen mit dem Orientierungsmedium, weisen die Enantiomere jeweils ungleiche Alignmenttensoren auf. Zusätzlich wurden beide Enantiomere, in einem 2/1-Verhältnis (skalemische Mischung), orientiert. Die ungleiche Orientierung beider Enantiomere konnte hierbei direkt anhand eines doppelten Signalsatzes, verursacht durch Differenzen in den RDCs, in einem *F1*-gekoppelten HSQC-Spektrum beobachtet werden.

*Zusammengefasst erfüllen die synthetisierten PBLG-Gele alle angestrebten Anforderungen. Sie sind zum einen kompatibel mit organischen Lösungsmitteln. Weiterhin kann die Stärke der Orientierung frei skaliert werden. Ferner können RDCs gemessen werden, welche zur Bestimmung der Relativkonfiguration von Analyten und damit zur Strukturaufklärung, geeignet sind. Zudem weisen die Gele enantiodifferenzierende Eigenschaften auf.*

Zudem konnte gezeigt werden, dass PBLG-Gele im Vergleich zu den literaturbekannten homochiralen SAG-Medien eine größere Lösungsmittelbandbreite tolerieren (Vgl. e<sup>-</sup>-Gelatine<sup>[82]</sup>) sowie eine größere Substratbreite zulassen (Vgl. homochirales PAA<sup>[84]</sup>).

*Dementsprechend gelang in dieser Arbeit erstmals, die Entwicklung eines mit Chloroform kompatiblen, enantiomerendifferenzierenden und zur Strukturaufklärung einsetzbaren SAG Orientierungsmediums.*

Ergänzend sollten die Alignmenteigenschaften der PBLG-Gele mit weiteren Analyten untersucht werden. In Frage kommen beispielsweise die chiralen und kommerziell erhältlichen Verbindungen Menthol oder Hydroxypinanon.

Im Rahmen dieser Arbeit wurde PBLG als cholesterische LLC-Phase quervernetzt. Durch Anlegen eines Magnetfeldes während der Gelsynthese, kann eine nematische LC-Phase von PLBG quervernetzt werden. Eine entsprechende Variante ist in der Literatur beschrieben.<sup>[161, 168]</sup> Die cholesterische Phasenmorphologie entspricht einer nematischen Phase, mit helikaler Überstruktur (siehe Kapitel 2.2.1). Dementsprechend wäre ein Vergleich der Enantiomerendifferenzierung beider Varianten von besonderem Interesse. Da eine

---

Quervernetzung im Magnetfeld apparativ aufwendig ist, könnte die Quervernetzung ebenso in einem Lösungsmittel, welches die helikale Überstruktur entwindet, durchgeführt werden. Eine solche, sog. „kompensierte cholesterische Phase“ wird für PBLG in Dioxan/DCM 2/8 erhalten.<sup>[99]</sup>

Zur Verifizierung der These, dass eine Quervernetzung im anisotropen Zustand essentiell für die enantiodifferenzierende Eigenschaft ist, sollte die Quervernetzung zukünftig auch im isotropen Zustand durchgeführt werden. Dieser liegt für das hier verwendete PBLG unterhalb von 10 m%, somit konnte dies mit den hier ermittelten optimalen Reaktionsbedingungen (PBLG-Konzentration von mindestens 14 m% erforderlich) nicht realisiert werden. Eine Erhöhung der Quervernetzerkonzentration könnte eine Gelsynthese auch bei geringerer PBLG-Konzentration ermöglichen.

---

## 5 ERGEBNISSE: VERSUCHE MIT HOMOPOLYPEPTIDEN ALS LLC BASIERTE ALIGNMENTMEDIEN

---

### 5.1 PELG ALS ENANTIOMERENDIFFERENZIERENDES ALIGNMENTMEDIUM

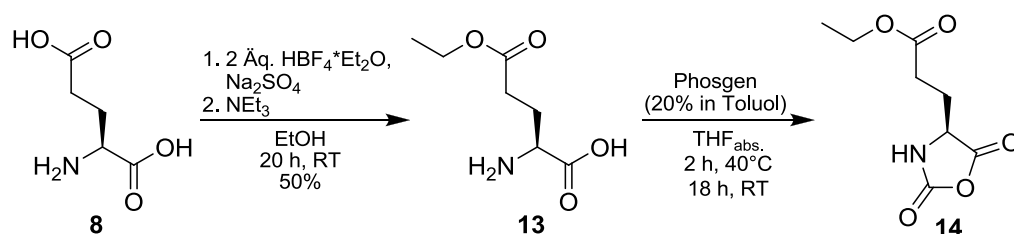
Neben PBLG 2<sup>[155]</sup> und PZLL 17<sup>[57]</sup> ist PELG 16<sup>[47]</sup> eines der wenigen Homopolypeptide welches in organischen Lösungsmittel LLC-Phasen ausbildet und somit als Alignmentmedium geeignet ist. Zudem liegt es in organischen Lösungsmitteln als einheitlich konfigurierte Helix vor, was Enantiomerendifferenzierung erlaubt. Diese wurde bereits von AROULANDA ET AL.<sup>[107]</sup> eingehender untersucht.

Allerdings wurde im Gegensatz zu PBLG,<sup>[59]</sup> von PELG 16 noch keine Untersuchung zur Quantifizierung der Enantiomerendifferenzierung, über die Bestimmung der Alignmenttensoren zweier Enantiomere, durchgeführt. Hierbei ist denkbar, dass PELG, aufgrund des geringeren sterischen Anspruches der Seitenkette, einem Analyten besseren Zugang zur Helix gewährt und dementsprechend stärkere diastereomorphe Wechselwirkungen auftreten. Die Folge wäre ein größerer Unterschied in der Orientierung beider Enantiomere im vgl. zu PBLG, erkennbar an deutlich verschiedenen Alignmenttensoren und somit einer größeren Differenz in den RDCs.

Aus diesem Grund sollte in der vorliegenden Arbeit PELG synthetisiert, und anschließend dessen Alignmentteigenschaften in Bezug auf die Enantiodifferenzierung untersucht werden. Hierbei sollte mit IPC 11, der identische Analyt, welcher bereits zur Quantifizierung der Enantiodifferenzierung in PBLG 2 herangezogen wurde,<sup>[59]</sup> verwendet werden. Da sich PBLG 2 und PELG 16 lediglich durch den Seitenkettenester unterscheiden, ermöglicht diese Vorgehensweise den Einfluss der Seitenkette zu untersuchen.

### 5.1.1 Synthese von PELG 16

Ausgehend von L-Glutaminsäure **8** wurde der  $\gamma$ -Ester **13** nach ALBERT ET AL.<sup>[159]</sup>, durch Umsetzen mit  $\text{HBF}_4$  in Ethanol erhalten. Zur Aufreinigung wurde der Ester aus  $\text{H}_2\text{O}$ /Aceton (2/3) umkristallisiert und in einer Ausbeute von 50% (Lit.:<sup>[159]</sup> 75%) erhalten.



**Schema 5-1:** Synthese von L-Glutaminsäure- $\gamma$ -ethylester-*N*-carboxyanhydrid **14** ausgehend von L-Glutaminsäure **8**.

Anschließend wurde der Ester **13** in Anlehnung an Lit.<sup>[130]</sup> unter inerten Bedingungen mit einer Lösung von Phosgen in Toluol umgesetzt. Zur Aufreinigung wurde die Reaktionslösung in einen Überschuss an  $n$ -Hexan<sub>abs.</sub> überführt um das NCA **14** auszufällen. Hierbei konnte zunächst lediglich das Rohprodukt als gelbliches Öl erhalten werden. Anschließendes Abkühlen der Hexan-Lösung auf  $-28^\circ\text{C}$  führte zum Auskristallisieren des NCAs. Die Kristallisationseigenschaften unterscheiden sich demnach deutlich vom gut kristallisierbaren L-Glutaminsäure- $\gamma$ -benzylester-NCA **6**. Ein ähnliches Verhalten wurde ebenfalls bei einem anderen  $\gamma$ -Alkylester der Glutaminsäure beobachtet (siehe Kapitel 5.3). Durch Einengen der Reaktionslösung bis zur Trockene, Lösen des Rückstandes in wenig  $\text{THF}_{\text{abs.}}$  und Überführen der THF-Lösung in einen Überschuss an  $-40^\circ\text{C}$  kaltem  $n$ -Hexan, welches gerührt wurde, konnte das NCA direkt auskristallisiert werden.

Zur weiteren Aufreinigung wurde das NCA unter inerten Bedingungen in  $\text{THF}_{\text{abs.}}$  gelöst und mit  $n$ -Hexan<sub>abs.</sub> überschichtet. Durch langsames Auskristallisieren über 1-2 d und anschließende Filtration wurde das kristalline NCA erhalten. Das ideale Lösungsmittelverhältnis liegt bei 8 ml/g THF zu 30 mL/g Hexan. Weniger THF führt zu kompakten NCA-Kristallen welche noch Verunreinigungen enthalten. Mehr THF verhindert eine Kristallisation des NCAs. Allerdings konnte auch bei dem idealen Lösungsmittelverhältnis nicht immer ein kristallines Produkt erhalten werden. Demzufolge wurde versucht die Umkristallisation bei  $-10^\circ\text{C}$  durchzuführen. Da die Kristallisation direkt von der Diffusionsgeschwindigkeit des Hexans in die THF-Phase abhängt, wurde eine langsamere Kristallisationsgeschwindigkeit im Gegensatz zur Aufreinigung bei RT beobachtet.

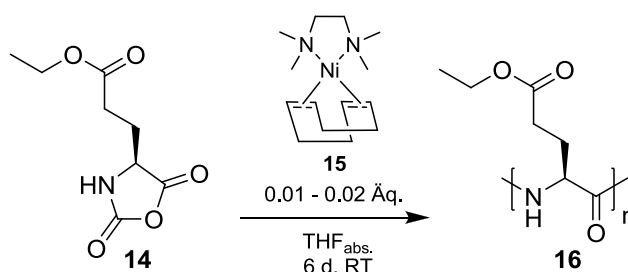
Allerdings wurde festgestellt, dass NCA **14** deutlich instabiler als beispielsweise das BLG-NCA **6** ist. Dies führte dazu, dass sich das NCA bei langer Auskristallisationszeit (über 2 d) häufig

teilweise zersetzte. Anzeichen für eine Zersetzung waren zum einen Trübungen der Lösung sowie eine Kaugummiartige Substanz am Boden des Kolbens. Die Zersetzungsprodukte waren zudem nicht mehr in THF löslichen. Aufgrund dessen stellten sich Ansätze von über 10g als wenig praktikabel heraus, da hier die Auskristallisationszeit über 2d lag. Die Instabilität der NCAs führte zudem häufig zu einem Scheitern eines zweiten Aufreinigungsschrittes.

Möglicherweise wird das NCA während der Aufreinigung durch das, während der Reaktion in großen Mengen entstehende HCl, hydrolysiert.<sup>[133]</sup> Aus diesem Grund wurde die Reaktion mit dem nicht nukleophilen HCl-Fänger (+)-Limonen durchgeführt.<sup>[134]</sup> Allerdings wurde auch hier eine Zersetzung des NCAs während der Aufreinigung beobachtet.

Ein Versuch, das NCA über Sublimation im Hochvakuum (ca.  $10^{-8}$  mbar) aufzureinigen führte ebenfalls zu dessen Zersetzung.

Das zweifach aufgereinigte NCA **14** wurde in der Glovebox in THF<sub>abs.</sub> gelöst und die Polymerisation nach DEMING ET AL.<sup>[154]</sup> mit dem Nickelkomplex **15** initiiert. Aufgrund der geringen Löslichkeit von PELG in THF wurden 50 mL Lösungsmittel je 1g NCA verwendet. Die Reaktionslösung wurde für 6d bei RT gerührt und das Polymer durch Fällern aus MeOH gewonnen. Hierbei wurde das MeOH stark gerührt, da ansonsten Reste des Initiators im Polymer eingeschlossen wurden.



**Schema 5-2:** Polymerisation von L-Glutaminsäure- $\gamma$ -ethylester-NCA **14** mittels (Tmeda)Ni(COD) **15** zu PELG **16**.

THF stellte sich als das am besten geeignete Lösungsmittel für die Polymerisation heraus, Versuche mit DMF und DCM scheiterten.

Es stellte sich heraus, dass NCAs, welche schon erste Anzeichen einer Zersetzung aufwiesen (siehe oben), selbst dann nicht mehr polymerisiert werden konnten, wenn ein Großteil des Ansatzes aus noch intaktem NCA bestand. Außerdem scheiterte eine Polymerisation auch dann, wenn das verwendete NCA lediglich einmal Umkristallisiert wurde. Die Versuche sind in **Tabelle 7-3** zusammengefasst.

Das erhaltene Polymer zeigt eine gute Löslichkeit in Chloroform sowie eine mäßige Löslichkeit in Toluol. In DMF, THF und DCM konnte keine Löslichkeit beobachtet werden. Eine Bestimmung der molekularen Masse der Polymere mittels GPC konnte aufgrund der schlechten Löslichkeit in THF und DMF zunächst nicht durchgeführt werden.

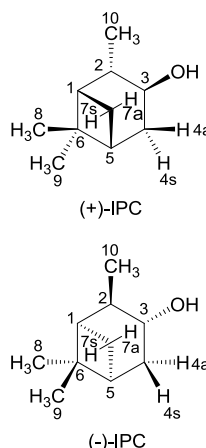
### 5.1.2 Alignmenteigenschaften von PELG

Zur Überprüfung der Alignmenteigenschaften des synthetisierten PELG **16** wurde eine LLC-Phase mit  $\text{CDCl}_3$  als Lösungsmittel präpariert. Hierbei lag die kritische Konzentration im Bereich von 6,7–7,2 m% und die Quadrupolaufspaltung des Lösungsmittels im Bereich von 325–350 Hz. Zur Bestimmung der kritischen Konzentration wurde die Probe verdünnt bis erste Anzeichen eines isotropen Signals im  $^2\text{H}$ -Spektrum beobachtet wurden. Anschließend wurde eine neue Probe präpariert mit etwa 0,5 m% höherer Konzentration. Dies war notwendig, da eine teilweise isotrope PELG LLC-Phase –anders als bei PBLG– nicht durch erneutes Aufkonzentrieren in einen vollständig anisotropen Zustand überführt werden konnte.

Anschließend wurde (+)- bzw. (-)-IPC der Phase zugegeben und die RDCs mit Hilfe eines  $F_2$ -gekoppelten CLIP-HSQC<sup>[163]</sup> Spektrums bestimmt, diese sind in der folgenden Tabelle zusammengefasst.

**Tabelle 5-1:** Vergleich der  $^1D_{\text{CH}}$  RDCs von (+)- und (-)-IPC in einer PELG/ $\text{CDCl}_3$  LLC-Phase.

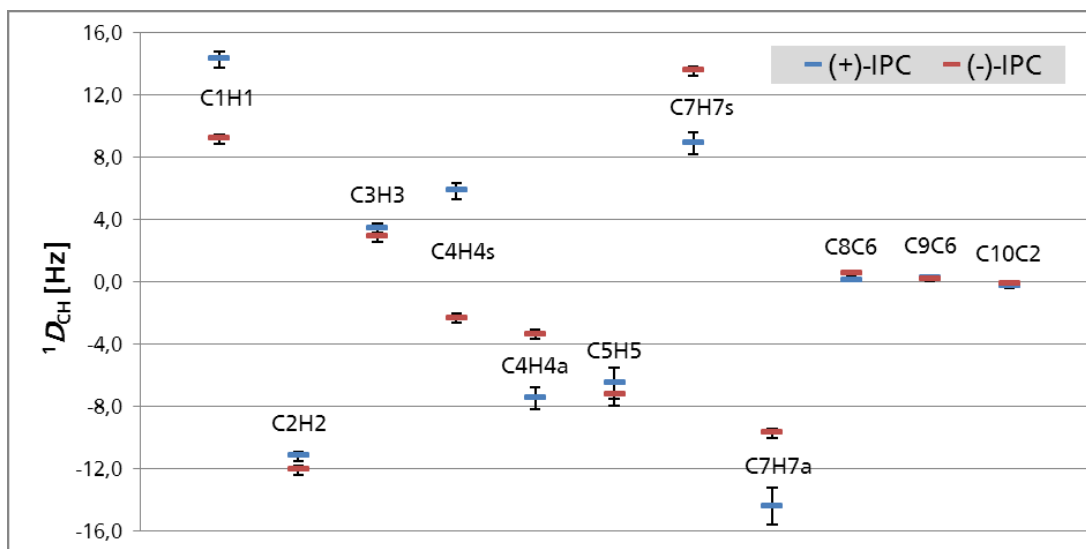
#	(+)-IPC [Hz] <sup>a</sup>	(-)-IPC [Hz]	$\Delta$ [Hz]
<b>C1H1</b>	$14.3 \pm 0.5$	$9.1 \pm 0.3$	5.2
<b>C2H2</b>	$-11.2 \pm 0.3$	$-12.1 \pm 0.3$	0.9
<b>C3H3</b>	$3.4 \pm 0.3$	$2.8 \pm 0.3$	0.6
<b>C4H4s</b>	$5.8 \pm 0.5$	$-2.3 \pm 0.3$	8.1
<b>C4H4a</b>	$-7.5 \pm 0.7$	$-3.4 \pm 0.3$	4.1
<b>C5H5</b>	$-6.6 \pm 1.0$	$-7.3 \pm 0.7$	0.7
<b>C7H7s</b>	$8.9 \pm 0.7$	$13.6 \pm 0.3$	4.7
<b>C7H7a</b>	$-14.4 \pm 1.2$	$-9.8 \pm 0.3$	4.8
<b>C8C6</b>	$0.10 \pm 0.1$	$0.52 \pm 0.1$	0.42
<b>C9C6</b>	$0.22 \pm 0.1$	$0.14 \pm 0.1$	0.08
<b>C10C2</b>	$-0.29 \pm 0.1$	$-0.12 \pm 0.1$	0.17



<sup>a</sup>Normiert auf 350 Hz Quadrupolaufspaltung.

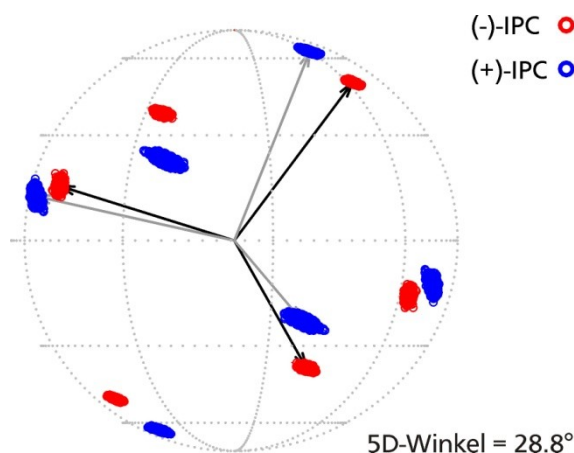
Die Qualität der aufgenommenen Spektren entsprach vergleichbarer Messungen mit HMW PBLG,<sup>[64]</sup> aus diesem Grund konnten alle  $^1D_{\text{CH}}$  RDCs mit guter Genauigkeit extrahiert werden.

Die Differenz der RDCs zwischen den beiden Enantiomeren ist für die meisten gemessenen Kopplungen deutlich größer als der jeweils angenommene Fehler. Diese Unterschiede in den RDCs ist bereits ein starker Hinweis auf die enantiomerendifferenzierende Eigenschaft von PELG. In der folgenden Abbildung sind die RDCs von (+)- und (-)-IPC und der zugehörige Fehler erneut grafisch dargestellt.



**Abbildung 5-1:** Vergleich der  $^1D_{CH}$  RDCs von (+)-IPC (blau) und (-)-IPC (rot) in einer PELG/ $CDCl_3$  LLC-Phase mit dem angenommenen Fehler (schwarz).

Zur Quantifizierung der Enantiodifferenzierung wurden im nächsten Schritt die Alignmenttensoren der beiden Enantiomere in der PELG/ $CDCl_3$  Phase verglichen. Diese wurden zunächst mit dem Programm RDC@hotFCHT<sup>[164]</sup> anhand der gemessenen RDCs ermittelt. Zur Visualisierung der Differenz beider Tensoren wurde die Verteilung der Eigenvektoren der Alignmenttensoren graphisch dargestellt. Dieses ist in der folgenden Abbildung dargestellt.



**Abbildung 5-2:** Verteilung der Eigenvektoren der Alignmenttensoren von (-)-IPC (rot) und (+)-IPC (blau), orientiert in einer PELG/ $CDCl_3$  LLC-Phase, sowie der zugehörige 5D-Winkel.<sup>[164, 167]</sup>

---

Auf den ersten Blick zeigen sich deutlich voneinander unterscheidbare Alignmenttensoren. Zur Quantifizierung der Differenz wurde anschließend der 5D-Winkel<sup>[167]</sup> bestimmt. Hierbei handelt es sich um das normalisierte Skalarprodukt der entsprechenden Alignmenttensoren. Im Falle von fehlender Enantiodifferenzierung und somit identischen Alignmenttensoren, liegt dieser Wert bei 0°. Für HMW PBLG wurde von MARX ET AL.<sup>[59]</sup> für IPC ein 5D-Winkel von 7° ermittelt. Für IPC in PELG/CDCl<sub>3</sub> konnte jetzt ein 5D-Winkel von 28,8° ermittelt werden.

### 5.1.3 Zusammenfassung und Ausblick: PELG als Enantiomerendifferenzierendes Alignmentmedium

Ausgehend von L-Glutaminsäure **8** konnte PELG **16** erfolgreich synthetisiert werden. Hierbei stellte die Aufreinigung der Zwischenstufe, das NCA **14**, die größte Herausforderung dar. Die deutlich schnellere Zersetzung im vgl. zum BLG-NCA **6** verhinderte häufig einen zweiten Aufreinigungsschritt. Dieser ist jedoch für eine nickelinitiierte Polymerisation notwendig. Die besten Ergebnisse wurden mit Ansatzgrößen kleiner 10 g und einem Lösungsmittelverhältnis von 8 mL/g THF zu 30 mL/g Hexan erzielt.

Um die Problematik der notwendigen mehrfachen Umkristallisation vs. Zersetzungsgeschwindigkeit zu beheben, könnte zukünftig ein schnelles mehrfaches Umkristallisieren durch Einrühren einer NCA THF-Lösung in vorgekühltes Hexan (bei -40°C) realisiert werden. Hierbei kann fast immer ein kristallines Produkt erhalten werden. Des Weiteren könnte anstelle von THF auch EE oder Dioxan als Lösungsmittel untersucht werden.

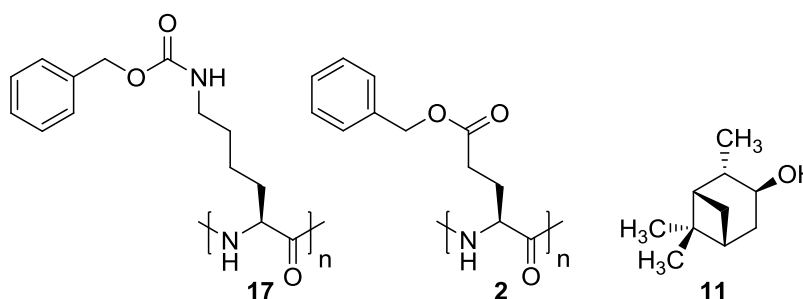
Das synthetisierte PELG konnte erfolgreich als LLC-Phasen basiertes Alignmentmedium eingesetzt werden. Vom untersuchten Analyten IPC konnten *F2*-gekoppelte CLIP-HSQC Spektren<sup>[163]</sup> von sehr guter Qualität erhalten werden. Durch Vergleich der Alignmenttensoren beider Enantiomere von IPC in PELG/CDCl<sub>3</sub> konnte die enantiomerendifferenzierende Wirkung von PELG quantifiziert werden. Hierfür wurde der zugehörigen 5D-Winkel herangezogen, welcher für PELG bei 28.8° und für PBLG bei 7°<sup>[59]</sup> liegt. Somit konnte die Annahme, dass eine sterisch weniger anspruchsvolle Seitenkette, im Falle von IPC als Analyt, zu einer stärkeren Enantiomerendifferenzierung führt, bestätigt werden.

Von Interesse wäre auch, ob durch eine weitere Verringerung des sterischen Anspruches der Seitenkette eine weitere Verstärkung der Enantiodifferenzierung erreicht werden kann. Zu diesem Zweck könnte PMLG (Poly- $\gamma$ -methyl-L-glutamat) synthetisiert und auf seine Alignmentseigenschaften untersucht werden.



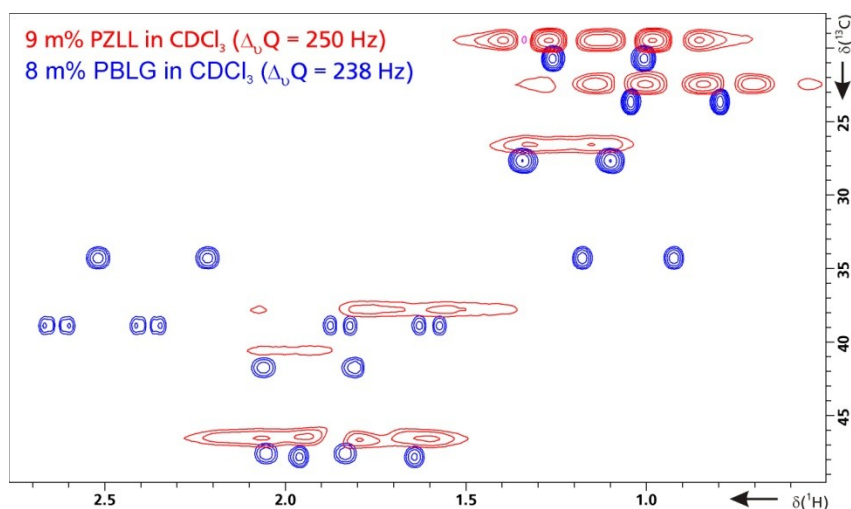
## 5.2 HOMOPOLY- $\alpha$ -(ALKYL)-PEPTIDE

Für die Stärke der Wechselwirkung zwischen Homopolypeptid basierenden Alignmentmedium und einem Analyten, und damit die Stärke der Orientierung, spielt die Beschaffenheit der Seitenkette mit hoher Wahrscheinlichkeit eine wichtige Rolle. Hierbei ist davon auszugehen, dass vor allem Heteroatome in der Seitenkette, aufgrund von Dipol-Dipol Wechselwirkungen diese beeinflussen. Diese Annahme sollte durch Vorversuche mit PZLL **17** und PBLG **2** überprüft werden. Diese Homopolypeptide unterscheiden sich hauptsächlich durch die Anzahl und Art der Heteroatome in der Seitenkette. PZLL weist eine zusätzliche NH-Gruppe auf, welche als Wasserstoffbrückendonator in Frage kommt. Zudem weist das Carbamat in PZLL eine höhere Polarität im Vergleich zu dem Ester in PBLG auf.



**Abbildung 5-3:** Struktur der Homopolypeptide **17** und **2** und des Analyten (+)-IPC **11**.

Hierbei sollten die Aligmenteigenschaften von flüssigkristallinen Phasen beider Polymere mit dem Analyt (+)-IPC untersucht werden. Zu diesem Zweck wurden LLC-Phasen mit ähnlicher Quadrupolaufspaltung des Lösungsmittels  $\text{CDCl}_3$  präpariert, womit sichergestellt wurde, dass die Stärke des Alignments bezüglich des Lösungsmittels vergleichbar ist. Anschließend wurden die RDCs des Analyten **11** mittels  $F_2$ -gekoppelten CLIP-HSQC Spektren in beiden Phasen bestimmt. Dabei konnte von IPC in PBLG ein Spektrum guter Qualität erhalten werden, welches die Extraktion aller  $^1D_{\text{CH}}$  RDCs erlaubte. Im Gegensatz dazu konnten von IPC in PZLL keinerlei RDCs gewonnen werden, Grund hierfür ist die starke Linienverbreiterung und –aufspaltung, welche durch eine deutlich stärkere Orientierung des Analyten hervorgerufen wird. Diese werden nachfolgend besprochen



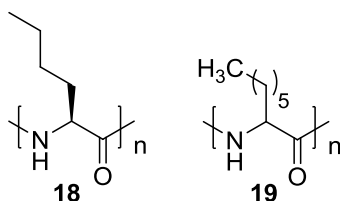
**Abbildung 5-4:**  $F_2$ -gekoppeltes CLIP-HSQC von (+)-IPC **11** in einer LLC-Phase von PBLG (blau) mit einer Quadrupolaufspaltung von 250 Hz und einer LLC-Phase von PZLL (rot, etwas nach oben verschoben) mit einer Quadrupolaufspaltung von 238 Hz.

Je nach Analyt weist PBLG ebenfalls einen zu hohen Grad an Orientierung auf, um RDCs direkt aus dem Spektrum extrahieren zu können. Von besonderem Interesse wäre damit ein Homopolypeptid mit Seitenketten, welche weder Heteroatome noch ein  $\pi$ -System aufweist. Dieses sollte lediglich Van-der-Waals Wechselwirkungen mit einem Analyten eingehen, was die Stärke der Orientierung deutlich verringern sollte.

Aus diesem Grund sollten Homopolypeptide basierend auf unnatürlichen Aminosäuren, welche lediglich eine Alkylgruppe am  $\alpha$ -Kohlenstoff aufweisen, synthetisiert, auf deren Lösungseigenschaften und auf mögliche Aligmenteigenschaften hin untersucht werden.

### 5.2.1 Poly-L-Norleucin **18** und Poly- $\alpha$ -Aminooctansäure **19**

Von Poly-L-Norleucin **18** ist bekannt, dass es in organischen Lösungsmitteln mit TFA als Lösungsvermittler eine  $\alpha$ -helikale Struktur ausbildet.<sup>[169]</sup> Zudem ist L-Norleucin enantiomerenrein kommerziell erhältlich. Aus diesem Grund wurden mit diesem System, im Zuge einer von mir betreuten Bachelorthesis von Michaela Standhardt,<sup>[170]</sup> erste Versuche zur Polymersynthese, Löslichkeit und flüssigkristallinen Eigenschaften eines Homopoly-( $\alpha$ -alkyl)-peptides unternommen.



**Abbildung 5-5:** Homopoly-( $\alpha$ -alkyl)-peptide welche im Zuge der Bachelorthesis von Michaela Standhardt synthetisiert wurden.<sup>[170]</sup>

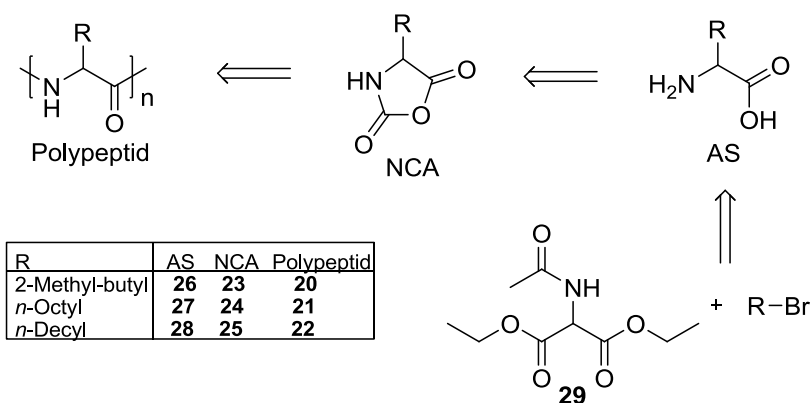
---

Wie in der Bachelorthesis von Michaela Standhardt beschrieben konnte Poly-L-Norleucin erfolgreich synthetisiert werden.<sup>[170]</sup> Allerdings ließ sich das Polymer lediglich in Chloroform mit TFA-Zusatz lösen, wobei keine Tendenz zur Ausbildung einer LLC-Phase beobachtet werden konnte. Möglicherweise verhindert TFA die Ausbildung einer LLC-Phase. Dabei ist denkbar, dass entweder die helikale Überstruktur aufgebrochen wird, was laut Lit.<sup>[169]</sup> nicht der Fall sein sollte, oder die Aggregation des Polymers unterbunden wird. Zu dem stellt TFA ein reaktives Lösungsmittel dar, was zu Problemen mit möglichen Analyten führen könnte. Basierend auf diesen Ergebnissen wurde versucht Homopoly-( $\alpha$ -alkyl)-peptide mit längeren Alkylseitenketten zu synthetisieren. Hierdurch sollte die Löslichkeit der Polypeptide erhöht werden, mit dem Ziel eines in reinem Chloroform löslichen Polymers. Dementsprechend wurde ebenfalls im Zuge der Bachelorarbeit von Michaela Standhardt das Homopolypeptide **19** mit *n*-Hexylseitenkette synthetisiert. Allerdings wies auch dieses keine zufriedenstellende Löslichkeit auf.<sup>[170]</sup>

### 5.2.2 Poly-( $\alpha$ -alkyl)-peptide

Aufgrund der unzureichenden Löslichkeit der oben erwähnten Polypeptide Poly-L-Norleucin **18** und Poly- $\alpha$ -Aminooctansäure **19** in organischen Lösungsmitteln wurden die Homopolypeptide **20**, **21** und **22** (Schema 5-3) synthetisiert. Bisher ist wenig über die Löslichkeit von Homopolypeptiden mit längeren Alkylseitenketten bekannt. Eine Verlängerung der Alkylseiten sollte allerdings zu einer besseren Löslichkeit in organischen Lösungsmitteln führen. Dies soll hier überprüft werden.

Die benötigten Aminosäuren sind kommerziell nicht enantiomerenrein verfügbar. Laut Literatur liefern asymmetrische Synthesemethoden lediglich *ee*-Werte von maximal 80 %*ee*<sup>[171]</sup> für Aminosäuren mit unverzweigtem Alkylrest. Aus diesem Grund wurde die NCA- bzw. Polypeptidsynthese zunächst mit den racemischen Aminosäuren getestet. Zudem ist vom racemischen Poly-D,L-Leucin bekannt, dass dieses eine deutlich bessere Löslichkeit in organischen Lösungsmitteln aufweist als das entsprechende enantiomerenreine Poly-L-Leucin.<sup>[142]</sup> Somit kann anhand der racemisch synthetisierten Homopoly-( $\alpha$ -alkyl)-peptide eine Abschätzung getroffen werden, ob eine Enantiomerentrennung der Ausgangsaminosäure und die anschließende Synthese eines einheitlich konfigurierten Polypeptides lohnenswert ist. Falls bereits das racemische Polypeptid eine unzureichende Löslichkeit aufweist, sollte das enantiomerenreine Polypeptid eine noch geringere Löslichkeit aufweisen.

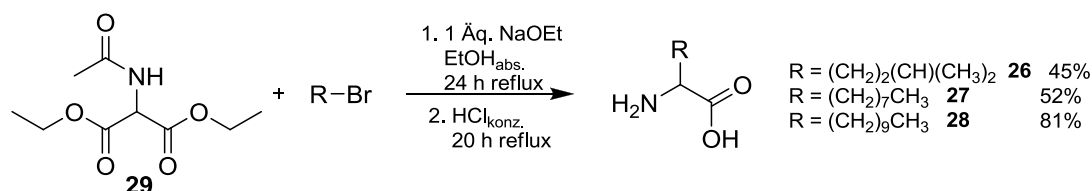


**Schema 5-3:** Retrosynthese der hergestellten Homopoly-( $\alpha$ -alkyl)-peptide.

Die Synthese der benötigten Aminosäuren wird durch eine nukleophile Substitution am jeweiligen Alkylbromid mit Diethylacetamidomalonat **29** realisiert.<sup>[172]</sup> Diese können mit Hilfe einer 20 %-igen Phosgen-Lösung in Toluol zum NCA cyclisiert und anschließend zum Polypeptid polymerisiert werden.<sup>[172]</sup>

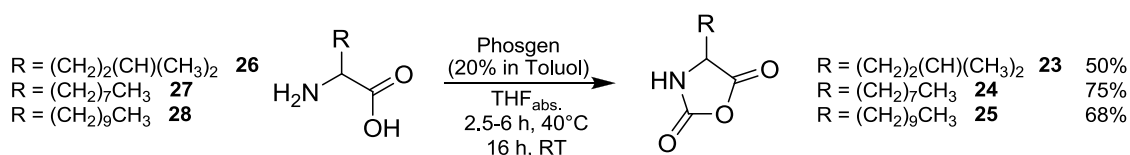
### 5.2.3 Synthese von Poly-( $\alpha$ -alkyl)-peptiden

Die  $\alpha$ -Aminoalkansäuren **26**, **27** und **28** wurden nach Lit.<sup>[172]</sup> durch Umsetzen von Diethylacetamidomalonat mit dem entsprechenden Alkylbromid unter basischen Bedingungen und anschließender saurer Aufarbeitung erhalten.



**Schema 5-4:** Synthese von  $\alpha$ -Aminoalkansäuren.

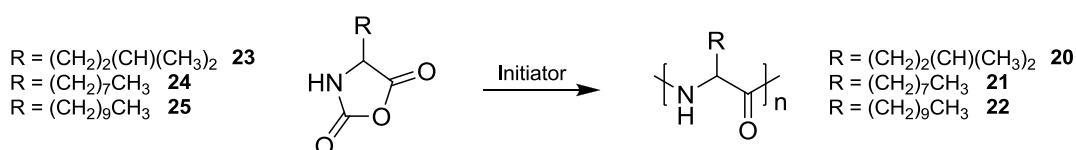
Die Produkte wurden ohne weitere Aufreinigung in einer Ausbeute von bis zu 81% (Lit.:<sup>[172]</sup> 89%) in guter Reinheit als weißer Feststoff erhalten und konnten direkt in der anschließenden NCA-Synthese eingesetzt werden. Hierfür wurden die Aminosäuren in Anlehnung an GOODMAN ET AL.<sup>[130]</sup> unter inerten Bedingungen mit einer 20%-igen Phosgenlösung umgesetzt.



**Schema 5-5:** Synthese von  $\alpha$ -Aminoalkansäure-*N*-carboxyanhydriden.

Zur Aufreinigung wurde die Reaktionslösung zunächst bis zur Trockene eingengt, der Rückstand in wenig THF<sub>abs.</sub> aufgenommen und in einen Überschuss an *n*-Hexan<sub>abs.</sub> überführt. Hierbei fielen die NCAs als feine weiße Kristalle aus. Die Reinheit der erhaltenen NCAs war ausreichend um diese mit HMDS **4** polymerisieren zu können.

Da zunächst lediglich die Lösungseigenschaften der Polymere untersucht werden sollte, wurde die anschließende Polymerisation hauptsächlich mit HMDS **4** als Initiator durchgeführt. Dieses stellt einen geringeren Anspruch an die Reinheit der NCAs als eine entsprechende nickelinitiierte Polymerisation (siehe Kapitel 2.4.3). Zusätzlich wurde überprüft ob eine Polymerisation mittels NEt<sub>3</sub> möglich ist.



**Schema 5-6:** Polymerisation von  $\alpha$ -Aminoalkansäure-*N*-carboxyanhydriden.

Zur Polymerisation wurden die NCAs unter inerten Bedingungen gelöst und der Initiator unter Rühren zugegeben. Falls nach 1-2d keine Veränderung der Reaktionslösung eintrat wurde davon ausgegangen, dass der Initiator von Verunreinigungen im NCA deaktiviert wurde woraufhin ein weiteres Mal Initiator zugeben wurde. Nach 5-11 d rühren bei RT wurden die Polymere durch Fällung aus Methanol erhalten.

**Tabelle 5-2:** Ergebnisse der Synthese von Homopoly-( $\alpha$ -alkyl)-peptiden.

#	NCA	Lösungsmittel	Initiator	[M]/[I] <sup>a</sup>	c(NCA) [mol/l]	Rkt-Dauer [d]	Ausbeute [%]
1	23	THF	HMDS <b>4</b>	40/1	0.12	6	11 <sup>b</sup>
2	23	Toluol	HMDS <b>4</b>	40/1	0.12	6	82
3 <sup>c</sup>	24	Toluol/THF (10/1)	HMDS <b>4</b>	50/1	0.09	10	70
4 <sup>c</sup>	24	THF	HMDS <b>4</b>	50/1	0.14	10	53 <sup>b</sup>
5	25	Toluol/THF (10/1.5)	HMDS <b>4</b>	25/1	0.09	5	65
6	25	Toluol/THF (10/1.5)	NEt <sub>3</sub>	25/1	0.09	5	77
7	25	THF	HMDS <b>4</b>	33/1	0.1	11	40 <sup>b</sup>
8 <sup>c</sup>	25	THF	NEt <sub>3</sub>	20/1	0.1	11	69

<sup>a</sup>Monomer/Initiator-Verhältnis. <sup>b</sup>Fällt während Polymerisation aus. <sup>c</sup>Initiator nach 1-2d erneut zugegeben.

Für die Polymerisation mittels HMDS **4** stellte sich Toluol als am besten geeignetes Lösungsmittel heraus, da hier die Polymere nicht während der Polymerisation aus der Reaktionslösung ausfielen. Im Vergleich zu THF wurden für die Polymerisationen in Toluol jeweils höhere Ausbeuten erhalten. Diese betrugen für Toluol bis zu 82% im Vergleich zu

---

maximal 53% für THF. Besonders deutlich zeigt sich der Unterschied in den Ausbeuten für das Polymer **20** (Einträge 1 und 2). Hier wurde für die Polymerisation in THF nach 6d lediglich eine Ausbeute von 11% erhalten, wohingegen unter den ansonsten identischen Bedingungen in Toluol eine Ausbeute von 82% erhalten wurde. Aufgrund der schlechten Löslichkeit der NCAs **24** und **25** in reinem Toluol war ein Zusatz von THF notwendig, um eine homogene Reaktionslösung zu erhalten (Einträge 3 und 5). Aufgrund des Überschusses an Toluol fiel das Polymer dennoch nicht aus der Reaktionslösung aus.

Weiterhin wurde für das NCA **25** zusätzlich eine Polymerisation mittels NEt<sub>3</sub> durchgeführt (Einträge 10 und 12), wobei jeweils bessere Ausbeuten im Vergleich zur Polymerisation mit HMDS **4** erhalten wurden. Zudem konnte kein Ausfallen des Polymers aus THF beobachtet werden.

Die Identität der Polymere wurde über <sup>1</sup>H-NMR Spektroskopie in CDCl<sub>3</sub> mit TFA-Zusatz bestätigt werden. Hierbei wurden die typischen breiten Polymersignale erhalten. Somit konnte auch die Bildung eines Diketopiperazines bzw. die Zersetzung zur ursprünglichen Aminosäure ausgeschlossen werden.

Allerdings konnten die Polymere, aufgrund ihrer schlechten Löslichkeit nicht mittels GPC auf ihr Molekulargewicht hin untersucht werden. Weiterhin scheiterte der Versuch einer Endgruppenanalyse mittels <sup>1</sup>H-NMR. Weitere Studien zum Molekulargewicht der Polypeptide wurden nicht durchgeführt, da zunächst lediglich ein Polymer sowie Reaktionsbedingungen eruiert werden sollten, welche ein in Chloroform lösliches Homopolyalkylpolypeptid liefert.

#### **5.2.4 Untersuchungen zur Löslichkeit von Homopoly-( $\alpha$ -alkyl)-peptiden**

Nach der erfolgreichen Synthese von Homopoly-( $\alpha$ -alkyl)-peptiden mit verschiedenen langen Alkylseitenketten soll deren Einfluss auf die Löslichkeit in organischen Lösungsmitteln untersucht werden. Zu diesem Zweck wurden zunächst jeweils 20 mg der Polymere mit etwa 560  $\mu$ L Chloroform versetzt. Anschließend wurde TFA zugeben bis eine klare Lösung erhalten wurde. In Tabelle 5-3 ist die Menge an TFA angegeben, die hierfür benötigt wurde. Für diesen Vergleich wurden ebenfalls die im Zuge der Bachelorarbeit von Michaela Standhart synthetisierten Polymere **18** und **19** herangezogen.<sup>[170]</sup>

**Tabelle 5-3:** Benötigte Menge TFA um eine klare Lösung von 20 mg Homopoly-( $\alpha$ -alkyl)-peptid in 560  $\mu$ L Chloroform zu erhalten.

#	Polymer	R	Initiator	[M]/[I] <sup>a</sup>	m(TFA) [mg]
1	18	<i>n</i> -Butyl	HMDS 4	75/1	31 <sup>b</sup>
2	18	"	HMDS 4	50/1	16
3	18	"	HMDS 4	50/1	16
4	19	<i>n</i> -Hexyl	HMDS 4	25/1	11
5	19	"	HMDS 4	25/1	11
6	19	"	(Tmeda)Ni(COD) 15	100/1	23
7	19	"	(Tmeda)Ni(COD) 15	50/1	18
8	21	<i>n</i> -Octyl	HMDS 4	50/1	8
9	21	"	HMDS 4	50/1	10
10	22	<i>n</i> -Decyl	HMDS 4	25/1	8
11	22	"	NEt <sub>3</sub>	25/1	2.5
12	22	"	HMDS 4	33/1	6.5
13	22	"	NEt <sub>3</sub>	20/1	0
14	20	2-Methyl-Butyl	HMDS 4	40/1	18 <sup>c</sup>
15	20	"	HMDS 4	40/1	5

<sup>a</sup>Monomer/Initiator-Verhältnis. <sup>b</sup>Ausbeute der Polymerisation 32%. <sup>c</sup>Ausbeute der Polymerisation 11%.

Deutlich wird, dass die Verlängerung der Alkylseitenkette sowie die Einführung einer Verzweigung in der Seitenkette die Löslichkeit der Polypeptide in Chloroform verbessert. Andererseits wird auch der Einfluss der verwendeten Initiatoren sichtbar. Der Einsatz eines Nickelinitiators (Einträge 6 und 7) führt zu einer deutlich schlechteren Löslichkeit im Falle der *n*-Hexylseitengruppe. Da der Einsatz von Nickelinitiatoren zu deutlich längeren Polymerketten führt als HMDS (siehe Kapitel 2.4.3), könnte dies für die veränderte Löslichkeit verantwortlich sein. Für diese Annahme spricht ebenfalls, dass ein M/I-Verhältnis von 100/1 (Eintrag 6) im Vergleich zu 50/1 (Eintrag 7) ein schlechter lösliches Produkt liefert.

Dagegen konnte durch den Einsatz von NEt<sub>3</sub> als Initiator für Polypeptide mit *n*-Decylseitenketten eine deutlich bessere Löslichkeit erreicht werden. Hierbei löst sich das Polymer ohne jeglichen Zusatz von TFA in Chloroform.

Die beiden Ansätze mit einer geringen Ausbeute während der Polymerisation (Eintrag 1 und 14) zeichnen sich durch eine deutlich schlechtere Löslichkeit aus als vergleichbare Ansätze.

Polymer 22 liefert vielversprechende Ergebnisse, da hier teilweise kein TFA notwendig ist, um das Polypeptid in Lösung zu bringen (Eintrag 13). Absolut gesehen wird aber das aussichtsreichste Ergebnis von Polymer 20 mit verzweigter Seitenkette erhalten. Anders als

---

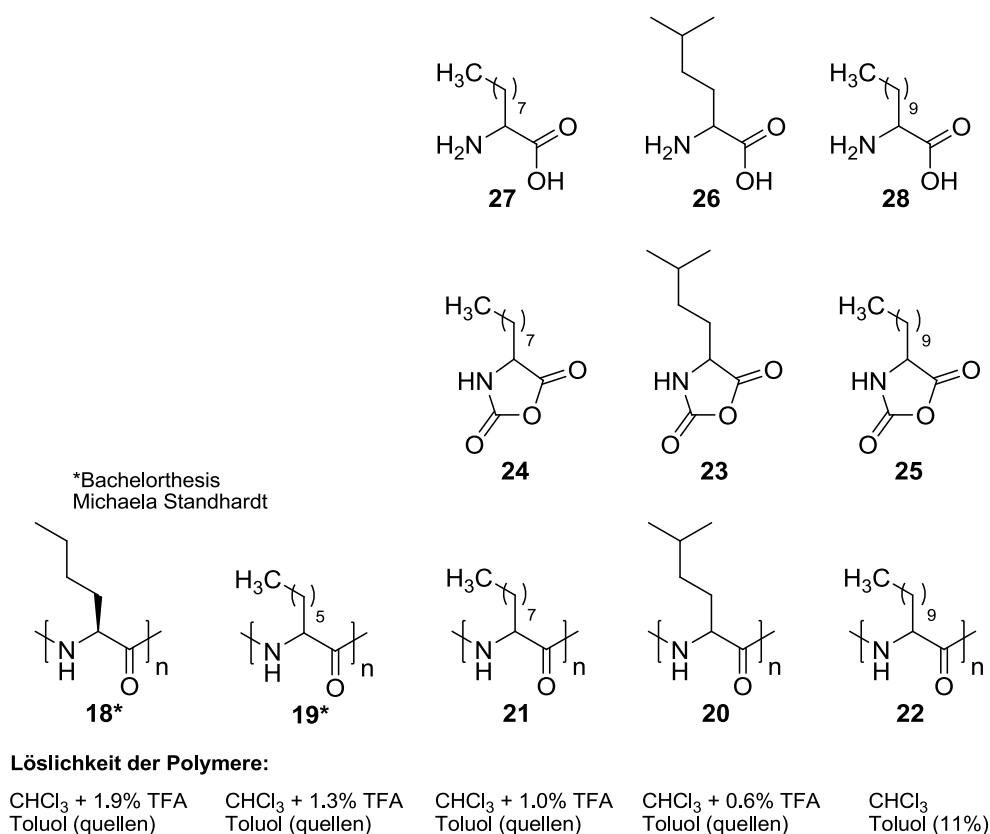
bei Polymer **22** wird hier noch TFA zum Lösen benötigt, allerdings weniger als der vergleichbare Ansatz von Polymer **22** (Eintrag 12 und 15). Dementsprechend ist davon auszugehen, dass Polymer **20**, falls es mit  $\text{NEt}_3$  polymerisiert wird, eine bessere Löslichkeit aufweist.

Weiterhin wurde die Löslichkeit der Polypeptide in Toluol untersucht. Alle Polymere quellen in Benzol und Toluol auf. Wobei mit zunehmender Alkylkettenlänge und Verzweigung ein stärkeres Quellen auftritt. Allerdings konnte nur bei zwei Ansätzen eine vollständige Löslichkeit beobachtet werden. Vom Polymer **22**, welches mit  $\text{NEt}_3$  polymerisiert wurde, konnte eine klare Lösung bei 8 m% (Tabelle 4-4, Eintrag 11) bzw. 11 m% (Tabelle 4-4, Eintrag 13) des Polymers in Toluol erhalten werden. Die Löslichkeit in Toluol verhält sich demnach ähnlich der Löslichkeit in Chloroform.



### 5.2.5 Zusammenfassung und Ausblick zu Homopoly-( $\alpha$ -alkyl)-peptiden

Ausgehend von den Aminosäuren **26**, **27** und **28** gelang die NCA-Synthese zu den Verbindungen **23**, **24** und **25** und die anschließende Polymerisation zu den Homopolypeptiden **20**, **21** und **22**.



**Schema 5-7:** Zusammenfassung der synthetisierten Homopolypeptide mit Alkylseitenkette.

Dabei konnte das Konzept, dass längere bzw. verzweigte Seitenketten zu einer Verbesserung der Löslichkeit in organischen Lösungsmitteln führen, erfolgreich auf die Gruppe der Homopolypeptide angewendet werden. Die beste Löslichkeit wurde mit Polymer **22**, welches über die längste Seitenkette verfügt, erhalten. Dieses ist sowohl in reinem Chloroform als auch in Toluol löslich. Zusätzlich wies auch Polymer **20**, mit verzweigter Seitenkette, eine gute Löslichkeit in Chloroform auf. Da **20** mit HMDS polymerisiert wurde, ist anzunehmen, dass NEt<sub>3</sub> als Initiator zu einer weiteren Verbesserung der Löslichkeit führt. Aus diesem Grund stellen die Polypeptide **20** als auch **22** vielversprechende Verbindungen für eine enantiomerenreine Synthese dar. Wobei die benötigten Aminosäuren zunächst racemisch synthetisiert werden und anschließend über eine Diastereomerentrennung nach Lit.<sup>[172]</sup> als einheitlich konfigurierte Ausgangsverbindungen erhalten werden. Für die Aminosäure **28** konnte dies bereits erfolgreich durchgeführt werden.

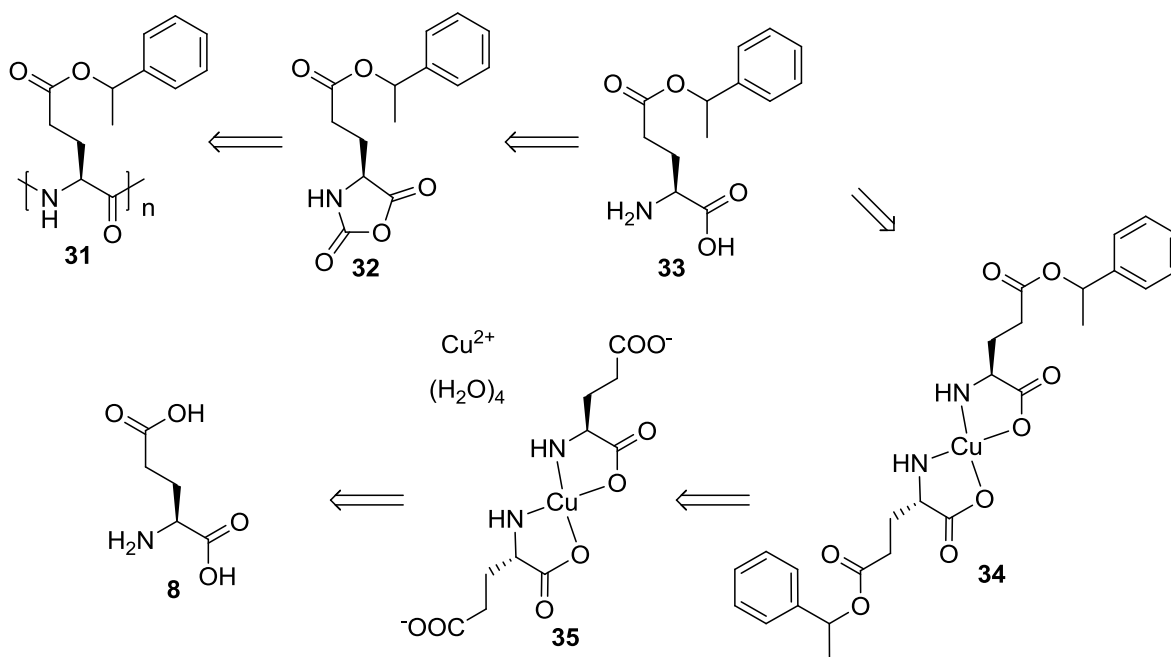
### 5.3 HOMOPOLYGLUTAMTE MIT CHIRALER SEITENKETTE

Im Rahmen dieser Arbeit konnte bereits gezeigt werden, dass PELG **16** im Vergleich zu PBLG **2** eine höhere enantiomerendifferenzierende Wirkung in Bezug auf IPC **11** zeigt (siehe Kapitel 5.1). Offenbar wird aufgrund des geringeren sterischen Anspruches der Seitenkette in PELG, dem Analyten ein besserer Zugang zum chiralen Element der Helix gewährt. Ein chirales Element, welches in der Seitenkette liegt sollte eine direkte Wechselwirkung und somit möglicherweise eine noch stärkere Enantiodifferenzierung aufweisen. Demnach sollte ein Homopolyglutamat mit chiraler Seitenkette synthetisiert werden.

Dabei wäre denkbar, dass die Seitenkette die enantiomerendifferenzierende Wirkung des helikalen Rückgrates verstärkt (*matched*-Fall) oder dieser entgegenwirkt (*mismatched*-Fall). Weiterhin sollte untersucht werden, ob die stereochemischen Wechselwirkungen vom Rückgrat oder dem chiralen Element in der Seitenkette dominiert werden. Für LCC-Phasen von Polyacetylenen mit Phenylalanin Seitengruppe, konnte bereits gezeigt werden, dass die enantiomerendifferenzierende Wirkung hauptsächlich von den einheitlich konfigurierten chiralen Seitenketten und nicht dem helikalen Rückgrat ausgeht.<sup>[63]</sup>

#### 5.3.1 Untersuchungen von Poly-L-Glutaminsäure- $\gamma$ -( $\alpha$ -methylbenzyl)ester **31** als Alignmentmedium mit chiraler Seitenkette

Als erste Zielverbindung wurde Verbindung **31** ausgewählt, da dieses bis auf die zusätzliche Methylgruppe in der Seitenkette mit PBLG identisch ist.



**Schema 5-8:** Retrosynthese von Poly-L-Glutaminsäure- $\gamma$ -( $\alpha$ -methylbenzyl)ester **31**.

---

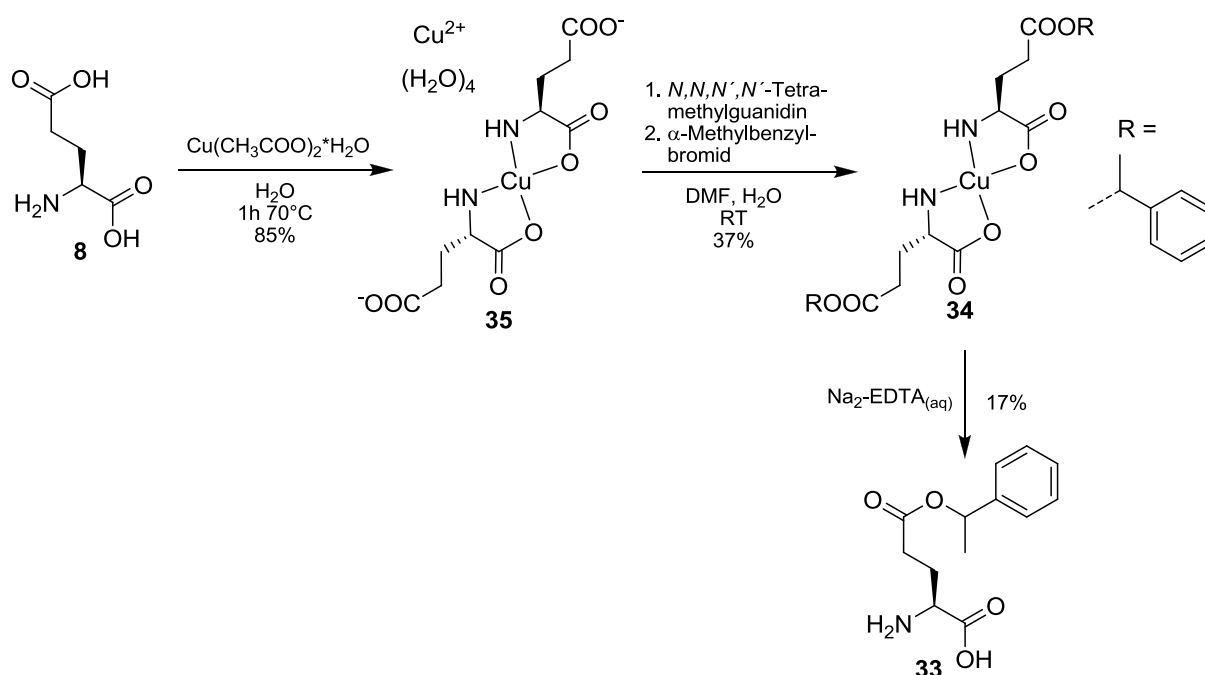
Ausgehend von L-Glutaminsäure **8** kann durch Einsatz einer Kupferschutzgruppe, gezielt die  $\gamma$ -Position der Aminosäure verestert werden. Der Ester wird anschließend durch Umsetzen mit Phosgen zum NCA umgewandelt, welches dann nukleophil polymerisiert werden kann.

### 5.3.2 Synthese von L-Glutaminsäure- $\gamma$ -( $\alpha$ -methylbenzyl)ester **33**

Vorversuche haben gezeigt, dass Verbindung **33** nicht durch eine Seitenkettenveresterung nach dem Standardverfahren von ALBERT ET AL.<sup>[159]</sup> mit  $\text{HBF}_4$  realisiert werden kann. Der benötigte Alkohol, 1-Phenylethanol ist zwar kommerziell erhältlich, eliminiert allerdings unter den stark sauren Reaktionsbedingungen zu Styrol. Aus diesem Grund wurde die aufwendigere Methode einer Kupferschutzgruppe verwendet.

In Anlehnung an HEESWIJK ET AL.<sup>[173]</sup> wurde L-Glutaminsäure **8** mit Kupfer(II)-acetat zum Kupferaminosäurekomplex **35** in einer Ausbeute von 85% (Lit.:<sup>[173]</sup> 92%) umgesetzt. Dieser wurde direkt zum Ester **34** umgewandelt. Hierfür wurde zunächst die Nukleophilie der Carboxylatseitengruppe mit *N,N,N',N'*-Tetramethylguanidin erhöht. Durch Umsetzen mit  $\alpha$ -Methylbenzylbromid konnte der Kupferkomplex **34** mit dem gewünschten Seitenkettenester in einer Ausbeute von 37% erhalten werden. Es wurde zunächst das racemische Bromid verwendet, da die enantiomerenreine Verbindung aufwendig synthetisiert werden muss. Zudem kann nicht mit Sicherheit davon ausgegangen werden, dass es sich bei der Esterbildung um eine reine  $\text{S}_{\text{N}}2$ -Reaktion handelt, und somit eine teilweise Racemisierung des Bromides nicht ausgeschlossen werden kann. Andererseits werden mit dem racemischen Bromid Diastereomere erhalten, welche sich möglicherweise im Anschluss trennen lassen.

Sowohl **35** als auch **34** sind nahezu unlöslich, dementsprechend wurde der Erfolg der Synthese über IR-Spektroskopie nachgewiesen, wobei die für Ester charakteristische Schwingung bei  $1731\text{ cm}^{-1}$  beobachtet werden konnte.

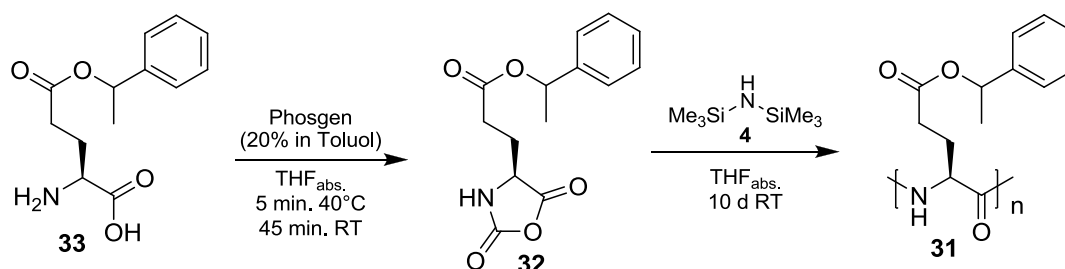


**Schema 5-9:** Synthese von L-Glutaminsäure- $\gamma$ -( $\alpha$ -methylbenzyl)ester **33**.

Die freie Aminosäure **33** wurde durch Behandeln des Kupferkomplexes **34** mit wässriger  $\text{Na}_2\text{-EDTA}$ -Lösung und anschließender säulenchromatographischer (Eluent:  $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ : 2/1) Aufreinigung, in einer Ausbeute von 17% erhalten. Aufgrund der racemischen Seitenketten und dem einheitlich konfigurierten stereogenem Zentrum in  $\alpha$ -Position wurden zunächst zwei Diastereomere erhalten. Es hat sich gezeigt, dass sich diese nicht chromatographisch auftrennen ließen. Aus diesem Grund wurde die anschließende NCA-Synthese zunächst mit der racemischen Seitenkette getestet. Im Falle einer erfolgreichen Polymersynthese sollte eine Diastereomerentrennung erneut versucht werden.

### 5.3.3 Synthese von Poly-L-Glutaminsäure- $\gamma$ -( $\alpha$ -methylbenzyl)ester **31**

In Anlehnung an Lit.<sup>[130]</sup> wurde der Ester **33** unter inerten Bedingungen mit einer Phosgenlösung umgesetzt. Zur Aufarbeitung wurde die Reaktionslösung in  $n$ -Hexan<sub>abs.</sub> überführt. Allerdings konnte das NCA **32**, selbst bei  $-28^\circ\text{C}$  und einem großen Überschuss an  $n$ -Hexan nicht auskristallisiert werden.



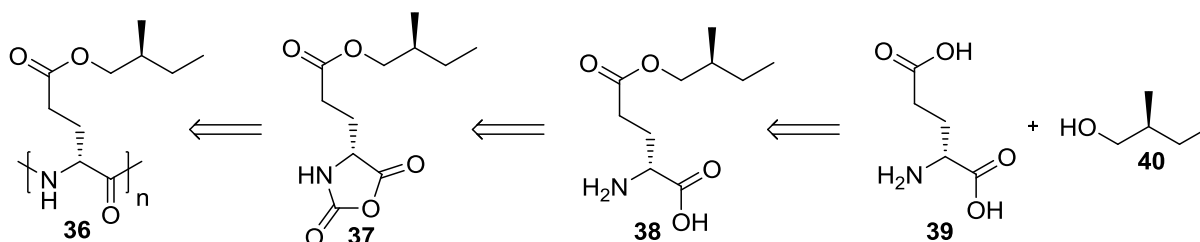
**Schema 5-10:** Synthese des NCAs **32** mit anschließender Polymerisation.

Vom strukturell sehr ähnlichen BLG-NCA **6** ist bekannt, dass es gut kristallisierbar ist. Die zusätzliche Methylgruppe beeinflusst hier die Kristallisationseigenschaften zum negativen. Aufgrund der Instabilität des NCAs wurde dieses direkt mit HMDS **4**<sup>[150]</sup> umgesetzt. Nach 10 d rühren bei RT konnte durch Fällen aus MeOH ein Produkt erhalten werden. Die erhaltene Substanz löst sich gut in CDCl<sub>3</sub>. Das <sup>1</sup>H-NMR Spektrum zeigt keine Anzeichen einer Zersetzung des NCAs zur Aminosäure, sondern weist die charakteristischen Signale des Polymers auf. Allerdings konnten keine flüssigkristallinen Eigenschaften beobachtet werden, was mit hoher Wahrscheinlichkeit an der unzureichenden Reinheit des NCAs liegen könnte. Verunreinigte NCA führen (wie erwähnt) zum Kettenabbruch und somit tendenziell zu kurzkettigen Polymeren.

Aufgrund der langwierigen Estersynthese, der nicht erfolgreichen Diastereomerentrennung von **33** und der schlechten Kristallisierbarkeit und damit schwierigen Aufreinigung von **32** wurde auf weitere Versuche zur Synthese des Polymers **31** verzichtet.

#### 5.3.4 Untersuchungen von Poly-Glutaminsäure- $\gamma$ -((S)-2-methylbutyl)ester **36** als Alignmentmedium mit chiraler Seitenkette

Ein zweiter, vielversprechender Ansatz zur Synthese eines Homopolyglutamates mit chiraler Seitenkette ist in folgendem Schema dargestellt.

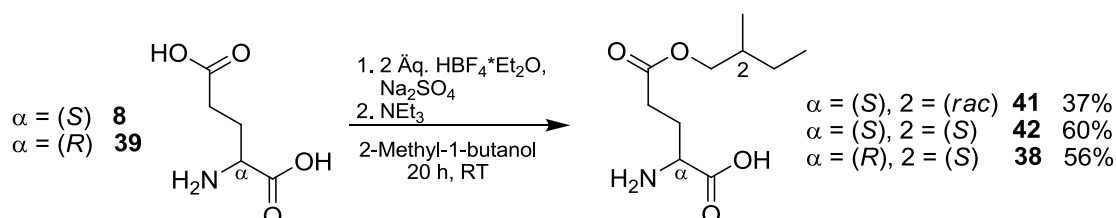


**Schema 5-11:** Retrosynthese von Poly-D-Glutaminsäure- $\gamma$ -((S)-2-methylbutyl)ester **36**.

Der Vorteil dieses Ansatzes besteht in der kommerziellen Verfügbarkeit von enantiomerenreinem (S)-2-Methyl-1-butanol **40**. Dieses wird in der Standardsynthesemethode für  $\gamma$ -Glutamatester nach ALBERT ET AL.<sup>[159]</sup> als Lösungsmittel und demnach in größeren Mengen benötigt. Dementsprechend kann der  $\gamma$ -Ester **38** ausgehend von Glutaminsäure **39** durch Umsetzen mit (S)-2-Methyl-1-butanol **40** unter Zugabe von HBF<sub>4</sub> synthetisiert werden. Dieser wird mittels Phosgen zum NCA **37** umgewandelt, welches anschließend zum Homopolypeptid **36** polymerisiert wird.

### 5.3.5 Synthese von Glutaminsäure- $\gamma$ -(2-methylbutyl)ester

Die Seitenkettenveresterung von sowohl D- als auch L-Glutaminsäure wurde zum einen mit (*rac*)-2-Methyl-1-butanol als auch (*S*)-2-Methyl-1-butanol **40** nach ALBERT ET AL.<sup>[159]</sup> durchgeführt. Hierfür wurde die Aminosäure im entsprechenden Alkohol suspendiert und mit 2 Äq.  $\text{HBF}_4 \cdot \text{Et}_2\text{O}$  bei RT umgesetzt.



**Schema 5-12:** Synthese von Glutaminsäure- $\gamma$ -(2-methylbutyl)ester.

Nach dem Abtrennen von  $\text{HBF}_4$  als Triethylammoniumtetrafluoroborat wurde der Ester als weißer Feststoff in einer Ausbeute von bis zu 60% erhalten. Auf einer weitere Aufreinigung konnte verzichtet werden, da durch eine Umkristallisation aus  $\text{H}_2\text{O}$ /Aceton (2/3) keine signifikante Veränderung des Schmelzpunktes beobachtet werden konnte.

Die Reinheit und Identität konnte per NMR-Spektroskopie in  $\text{D}_2\text{O}$  mit wenigen Tropfen  $\text{DCl}$  nachgewiesen werden. Im Zuge dessen konnte beobachtet werden, dass sich der Ester in diesem wässrig sauren Milieu langsam zersetzt. Auf Grund dieser Instabilität wurde der Ester bei  $-30^\circ\text{C}$  gelagert werden.

Als Ausgangsverbindungen wurden beide Enantiomere der Glutaminsäure eingesetzt, um bei einer erfolgreichen Polypeptidsynthese die Vorhersage eines *matched*- oder *mismatched*-Falles (Abschnitt 5.3) überprüfen zu können. Zudem wurde ebenfalls der Ester **41** mit einer racemischen Seitenkette synthetisiert. Dies soll es ermöglichen, den Einfluss der chiralen Induktion einer chiralen Seitenkette (Verbindung mit einheitlich konfigurierter Seitenkette und einheitlichem Rückgrat) und dem Einfluss des chiralen Rückgrates (Verbindung mit racemisch konfigurierter Seitenkette und einheitlichem Rückgrat) zu unterscheiden.

Die Verbindungen **41**, **42** und **38** zeigen deutliche Unterschiede im Kristallisationsverhalten. Die Ester **41** und **42** weisen eine wachsartige Konsistenz auf, was deren Aufreinigung deutlich erschwert. Dem gegenüber weist **38** eine feine kristalline Struktur auf.

Von allen Verbindungen wurden Drehwerte bestimmt, diese sind in der folgenden Tabelle zusammengefasst.

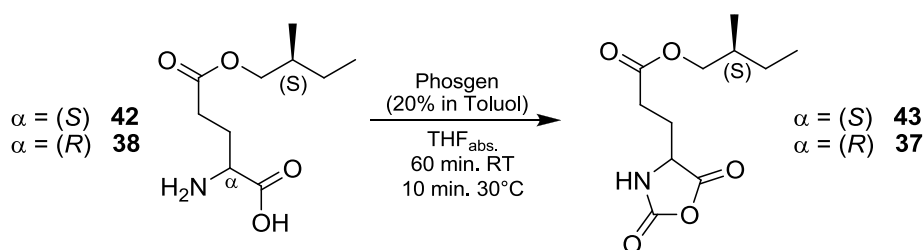
**Tabelle 5-4:** Drehwerte der synthetisierten Ester.

Verbindung	41	42	38
Glutaminsäure	L	L	D
2-Methyl-1-Butanol	rac	S	S
$[\alpha]_D^{20}$	+29.1°	+34.7°	-22.5°

Der Drehwert des reinen Alkohols beträgt  $[\alpha]_D^{20} = -5,8^\circ$  der der Aminosäure liegt im Bereich von  $[\alpha]_D^{20} = -30^\circ$  für die D-AS bzw  $[\alpha]_D^{20} = +30^\circ$  für die L-AS.

### 5.3.6 Synthese von Glutaminsäure- $\gamma$ -(2-methylbutyl)ester-*N*-carboxyanhydrid

Die anschließende NCA-Synthese wurde in Anlehnung an GOODMAN ET AL.<sup>[130]</sup> durchgeführt. Zu diesem Zweck wurde die Aminosäure unter inerten Bedingungen in THF suspendiert und anschließend eine 20 %-ige Phosgenlösung zugegeben.



**Schema 5-13:** Synthese von Glutaminsäure- $\gamma$ -((*S*)-2-methylbutyl)ester-*N*-carboxyanhydrid.

Hierbei wurde zunächst bei einer Temperatur von 40°C gearbeitet, was zu einem sofortigen Aufklaren der Lösung führte. Da dies für eine direkte Umsetzung zum NCA spricht, wurde versucht, die Reaktion unter milderen Bedingungen durchzuführen. Sowohl bei 0°C als auch bei RT konnte über eine Stunde kein Aufklaren beobachtet werden. Die optimale Temperatur lag bei 30°C, hier konnte innerhalb von 10 min. die Umsetzung zum NCA beobachtet werden.

Zur Aufarbeitung wurde die Reaktionslösung unter inerten Bedingungen in einen großen Überschuss *n*-Hexan überführt. Verbindung **37** ist hierbei lediglich ausgeölt und konnte selbst bei -30°C in reinem *n*-Hexan nicht kristallisiert werden. Das NCA **37** wurde dann nach mehrmaligem Waschen der öligen Substanz in die Polymerisation mit NEt<sub>3</sub> eingesetzt.

Das Produkt **43** konnte als zäher Feststoff ausgefällt werden indem die Reaktionslösung zunächst komplett eingengt, mit wenig THF aufgenommen und anschließend in einen großen Überschuss an *n*-Hexan überführt wurde. Aufgrund der zähen Konsistenz lässt sich das Produkt schwer abfiltrieren. Zudem wurde das anschließende Trocknen im HV erschwert. Das Rohprodukt konnte mit einer Ausbeute von 50% erhalten werden.

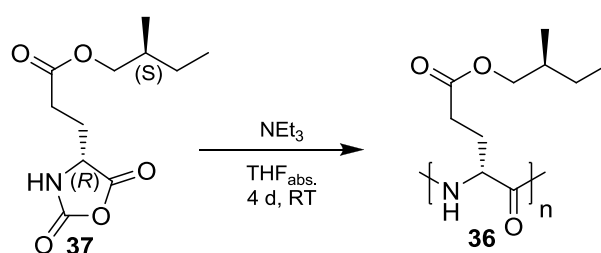
Zur weiteren Aufreinigung wurde das Rohprodukt unter inerten Bedingungen in **8 mL/g THF** gelöst und langsam mit **33 mL/g *n*-Hexan** überschichtet. Allerdings fiel das NCA bereits nach der Zugabe weniger mL *n*-Hexan aus, was die Effektivität des Aufreinigungsschrittes stark verringert. Es wurden 12% eines einfach umkristallisierten Produktes erhalten, welches in THF löslich war, was für ein intaktes NCA spricht. Aufgrund des großen Ausbeuteverlustes wurde versucht, dass NCA mit NEt<sub>3</sub> zu polymerisieren. Allerdings scheiterte die Polymerisation aufgrund der nicht ausreichenden Reinheit des NCAs.

Bei einem weiteren Ansatz wurde das Rohprodukt unter inerten Bedingungen in **10 mL/g THF** gelöst und langsam mit **30 mL/g *n*-Hexan** überschichtet. Aufgrund der größeren THF Menge konnte ein schnelles Auskristallisieren verhindert werden. Das Produkt fiel über Nacht aus. Allerdings war das abfiltrierte Produkt nicht mehr vollständig in THF löslich, somit fand über Nacht eine teilweise Zersetzung des NCAs statt.

### 5.3.7 Polymerisation von D-Glutaminsäure-γ-((S)-2-methylbutyl)ester-*N*-carboxyanhydrid **37**

Erste Versuche über das Polymerisationsverhalten von Glutaminsäure-γ-((S)-2-methylbutyl)ester-*N*-carboxyanhydrid wurden mit dem NCA **37** durchgeführt. Da noch kein Protokoll ausgearbeitet werden konnte, welches die benötigten NCAs in ausreichender Reinheit für eine nickelkatalysierte Polymerisation (Kapitel 2.4.3) liefert, wurde NEt<sub>3</sub> als Initiator gewählt.

Da das NCA **37** nicht kristallisiert werden konnte, wurde es durch mehrmaliges Waschen des Produktöles mit *n*-Hexan aufgereinigt. Nach dem Lösen von ca. 1 g **37** in der Glovebox in 6 mL THF<sub>abs.</sub> wurden 35 μL NEt<sub>3</sub> zugegeben.



**Schema 5-14:** Polymerisation des NCAs **37** mit NEt<sub>3</sub> zum Homopolyglutamat **36**.

Bereits nach wenigen Minuten fällt ein beiger Feststoff aus und es kann eine deutliche Gasentwicklung beobachtet werden. Nach 4d rühren bei RT wird die zähe Lösung in Methanol überführt und das Produkt abzentrifugiert. Zur Aufreinigung wurde das Polymer **36** in Chloroform gelöst und erneut aus Methanol ausgefällt, anschließend wurde das Produkt aus Benzol lyophilisiert. Es konnten 49 mg eines amorphen weißen Feststoffes erhalten

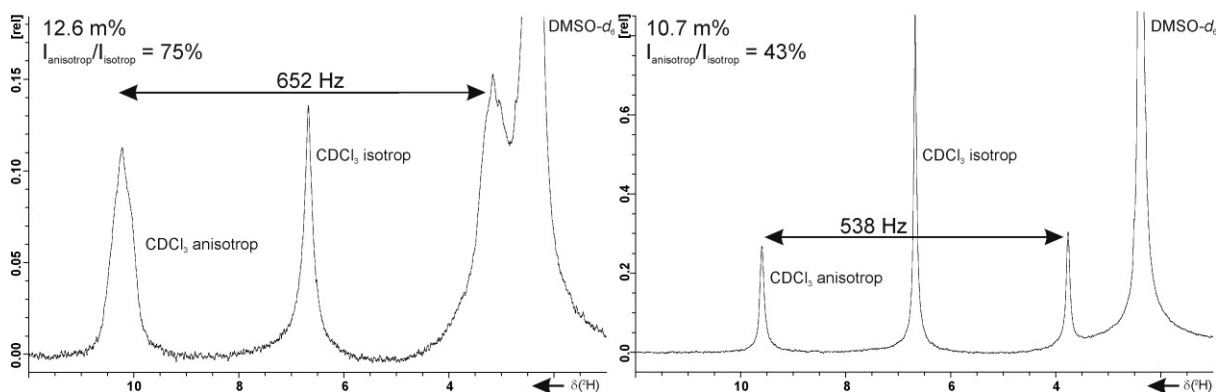


werden. Das  $^1\text{H}$ -NMR Spektrum zeigt keine Anzeichen einer Zersetzung des NCAs zur Aminosäure, sondern weist die charakteristischen Signale des Polymers auf.

Aufgrund der geringen Produktmenge wurde auf weitere Analytik verzichtet. Stattdessen wurde direkt überprüft, ob das Polymer **36** eine LLC-Phase bildet.

### 5.3.8 Versuche zum flüssigkristallinen Verhalten des Homopolyglutamates **36**

Von Polymer **36** konnte eine 12,6 m% Lösung in  $\text{CDCl}_3$  angesetzt werden. Das zugehörige  $^2\text{H}$ -NMR Spektrum (Abbildung 5-6 ,links) zeigt, dass eine LLC-Phase mit einer Quadrupolaufspaltung von 652 Hz vorliegt, welche noch einen isotropen Anteil von 25% aufweist. Allerdings werden bei dieser Polymerkonzentration keine schmalen homogenen Signale erhalten. Aus diesem Grund wurde die Polymerlösung nicht weiter aufkonzentriert, um eine vollständig anisotrope Phase zu erhalten.



**Abbildung 5-6:**  $^2\text{H}$ -NMR Spektrum einer LLC-Phase des Polymers **36** in  $\text{CDCl}_3$  bei einer Polymerkonzentration von 12,6 m% (links) und 10,7 m% (rechts). Das Signal bei 2,5 ppm stammt von einer  $\text{DMSO}-d_6$  Kapillare welche als externer Standard verwendet wurde.

Durch Herabsetzen der Polymerkonzentration auf 10,7 m% konnte eine verbesserte Peakform erhalten werden. Erwartungsgemäß stieg dabei der isotrope Anteil der Phase auf 57% und die Quadrupolaufspaltung verringerte sich auf 538 Hz (Abbildung 5-6, rechts).

Die Kettenlänge des Polymers konnte aufgrund der schlechten Lösungseigenschaften des Polymers in DMF und THF nicht untersucht werden. Allerdings weist das Verhalten der LLC-Phase auf kurze Polymerketten hin, welche eine kritische Konzentration oberhalb von 12,6 m% aufweisen. Zudem liefert die ROP von NCAs mit dem hier verwendeten  $\text{NEt}_3$  als Initiator kürzere Polymerketten als beispielsweise die nickelinitiierte Polymerisation (siehe Kapitel 2.4.3). Für letztere sind jedoch NCAs von sehr hoher Reinheit erforderlich, welche im vorliegenden Fall noch nicht verfügbar waren.

---

Ziel wäre eine vollständig anisotrope LCC-Phase im Bereich einer Polymerkonzentration von maximal 10 m% ( $c_{\text{krit.}} < 10 \text{ m\%}$ ) zu erhalten. Für das strukturell ähnliche PBLG wurde gezeigt, dass die kritische Konzentration mit steigender Kettenlänge abnimmt.<sup>[64]</sup> Dementsprechend sollte eine höhere Kettenlänge des Polymers **36** zu der gewünschten Erniedrigung der kritischen Konzentration führen. Dies wiederum ließe sich mit einer nickelkatalysierten Polymerisation realisieren.<sup>[152]</sup>

---

### 5.3.9 Zusammenfassung und Ausblick Homopolyglutamate mit chiraler Seitenkette

Zunächst konnte gezeigt werden, dass der L-Glutaminsäure- $\gamma$ -( $\alpha$ -methylbenzyl)ester **33**, über den Einsatz einer Kupferschutzgruppe zugänglich ist. Aufgrund der Säurelabilität des benötigten 1-Phenylethanol ist dieser nicht nach dem Standardverfahren von ALBERT ET AL.<sup>[159]</sup>, mit HBF<sub>4</sub> als Aktivator und gleichzeitiger Schutzgruppe, zugänglich. Die Ausbeute des Esters **33** lag bei 5% über 3 Stufen. Besonders beim letzten Schritt, der Entschützung der Aminosäurefunktionalität durch Na<sub>2</sub>-EDTA besteht Verbesserungsbedarf. Zudem wurde der Ester als Diastereomerenmischung, welches sich zunächst nicht säulenchromatographisch trennen ließ, erhalten.

Bei der anschließenden NCA-Synthese scheiterte die Aufreinigung des Rohproduktes an der schlechten Kristallisierbarkeit des NCAs **32**. Deshalb wurde die anschließende Polymerisation nicht mit den sehr empfindlichen Nickelkomplexen (siehe Kapitel 2.4.3), sondern mit HMDS **4** als Initiator durchgeführt. Das so erhaltene Produkt war in CDCl<sub>3</sub> löslich und wies die polymertypische Linienverbreiterung im <sup>1</sup>H-NMR Spektrum auf, zeigte jedoch keine Tendenz zur Bildung einer LLC-Phase.

Eine Verlängerung der Polymerketten sollte die Ausbildung einer LLC-Phase ermöglichen. Hierfür wäre ein hochreines NCA notwendig, welches dann nickelinitiiert polymerisiert werden kann. Die schlechte Kristallisierbarkeit des benötigten NCAs erschwert jedoch dessen Aufreinigung. Aufgrund dieser Tatsache und, dass die Esterkomponente **33** nur unter hohem Aufwand enantiomerenrein zugänglich ist wurde ein anderer Ansatz verfolgt.

Hierbei wurde ebenfalls von der Glutaminsäure ausgehend die  $\gamma$ -Ester **41**, **42** und **38** in Ausbeuten von bis zu 60% erhalten. Der eingesetzte Alkohol (*rac*)-2-Methyl-1-butanol und (*S*)-2-Methyl-1-butanol ist nicht säurelabil und zudem in großen Mengen enantiomerenrein erhältlich. Deshalb konnte hier die Veresterung nach ALBERT ET AL.<sup>[159]</sup> und somit in einer Stufe durchgeführt werden. Dabei wurden die Diastereomere **42** und **38** durch den Umsatz von L- bzw. D-Glutaminsäure mit dem enantiomerenreinen (*S*)-2-Methyl-1-butanol erhalten. Die Reaktion von L-Glutaminsäure mit (*rac*)-2-Methyl-1-butanol ergab dagegen **41** mit racemischer Seitenkette.

Für die anschließende NCA-Synthese wurde eine Temperatur von 30°C als optimal eruiert. Als problematisch stellte sich die anschließende Aufreinigung mittels Umkristallisation dar. Verbindung **43** konnte zunächst lediglich als zäher Feststoff erhalten werden. Durch langsames Überschieben einer THF<sub>abs.</sub>-Lösung (10 mL/g) von **43** mit reinem *n*-Hexan<sub>abs.</sub> (30

---

mL/g) und Auskristallisation über Nacht unter inerten Bedingungen, konnte zwar ein kristallines aber bereits teilweise zersetztes Produkt isoliert werden. Dahingegen konnte **37** nur als Öl erhalten werden. Dementsprechend wurde eine Aufreinigung lediglich durch mehrfaches Waschen mit reinem *n*-Hexan<sub>abs.</sub> unter inerten Bedingungen realisiert. Hierdurch konnte eine Reinheit erreicht werden, welche eine Polymerisation mit NEt<sub>3</sub> als Initiator erlaubte.

Es konnte das gewünschte Polymer mit chiraler Seitenkette **36** erhalten werden. Die Fähigkeit zur Ausbildung einer LLC-Phase wurde nachgewiesen, jedoch konnte keine reine anisotrope Phase erhalten werden.

Ein möglicher Grund für die Präsenz isotroper Anteile im <sup>2</sup>H-NMR Spektrum, selbst bei 12,6 m% Polymer könnte in einer zu geringen Polymerkettenlänge liegen. Wie beim PBLG gezeigt, führt eine Erhöhung der Kettenlänge zum Herabsenken der kritischen Konzentration der LLC-Phase und somit zu der gewünschten Spektrenqualität bei einer vollständig anisotropen Phase.<sup>[64]</sup> Langkettige Polymere von **36** sollten prinzipiell über Nickel-Initiatoren zugänglich sein, jedoch erfordern diese eine hohe Reinheit der entsprechenden NCA-Monomere (siehe Kapitel 2.4.3) Dieses hohe Maß wurde in diesem ersten Versuch aufgrund der schlechten Kristallisierbarkeit nicht erreicht. Ein ähnliches Verhalten in der Kristallisierbarkeit konnte ebenfalls bei dem NCA des  $\gamma$ -Ethylesters der Glutaminsäure **14** beobachtet werden (siehe Kapitel 5.1.1). Dementsprechend kann vermutet werden, dass ein  $\gamma$ -Alkylester bei Glutamat-NCA zu einer schlechten Kristallisierbarkeit führt. Aus späteren Projekten (siehe Kapitel 5.4) ist bekannt das NCAs durch Überführen einer NCA/THF-Lösung mittels Spritze in stark rührendes *n*-Hexan<sub>abs.</sub> bei -40°C zum Auskristallisieren gebracht werden können. Zur weiteren Aufreinigung könnte eine thermische Umkristallisation aus *n*-Hexan<sub>abs.</sub> bzw. einer *n*-Hexan<sub>abs.</sub>/THF<sub>abs.</sub> Mischung durchgeführt werden. Ebenso könnte die langsame Umkristallisation durch Übersichten optimiert werden. Zu diesem Zweck könnte das Lösungsmittelverhältnis von THF/Hexan variiert werden. Ebenfalls denkbar ist der Einsatz anderer Lösungsmittelgemische wie beispielsweise Dioxan/Hexan oder EE/Hexan.

Weiterhin könnte eine Aufreinigung des NCAs über eine Flashchromatographie unter inerten Bedingungen erfolgen, welche schon erfolgreich von DEMING ET AL.<sup>[174]</sup> durchgeführt wurde.

Die schlechte Löslichkeit des Polymers, in dem für die Polymerisation eingesetzten THF führte zu einem nicht vollständigen Umsatz und damit zu kürzeren Polymerketten. Aus diesem Grund sollten geeignetere Lösungsmittel, die ein Ausfällen des Polymers unterbinden, identifiziert werden. Hierfür könnte beispielsweise Toluol oder Chloroform in Frage kommen.

## 5.4 VERSUCHE MIT POLYPROLINEN ALS LLC BASIERTE ALIGNMENTMEDIEN

Polyproline stellen eine weitere interessante Klasse von Homopolypeptiden dar. Diese bilden ebenfalls helikale Strukturen aus, dementsprechend ist die Untersuchung einer möglichen LLC-Phase erstrebenswert. Eine Besonderheit stellt zudem die Abwesenheit des amidischen Protons dar. Dies hat zur Folge, dass die Sekundärstruktur nicht über Wasserstoffbrückenbindungen stabilisiert, sondern lediglich von der Spannung der Hauptkette bestimmt wird. Dementsprechend ist die Energiebarriere der *cis-trans*-Isomerisierung deutlich abgesenkt.<sup>[175]</sup> Somit ist Polyprolin (PLP) **44** eines der wenigen Homopolypeptide, die über eine *cis-trans*-Isomerisierung der Peptidbindung den Drehsinn der Helix invertiert. Dabei werden das PLP I (*cis*-Konformation) mit einer rechtsgängigen Helix und PLP II (*trans*-Konformation) mit einer linksgängigen Helix unterschieden.<sup>[176, 177]</sup>

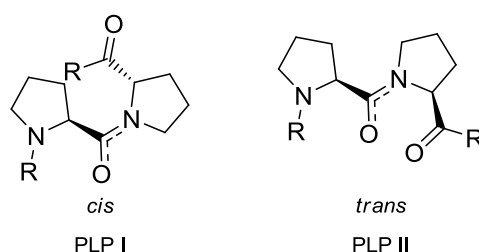
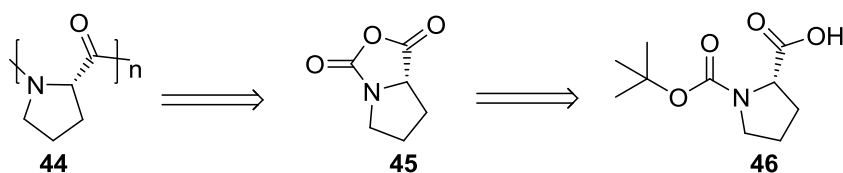


Abbildung 5-7: Vergleich von PLP I und PLP II.

PLP I liegt hauptsächlich in organischen Lösungsmitteln vor,<sup>[178]</sup> während PLP II in wässrigen Medien auftritt.<sup>[179, 180]</sup> Demnach ist PLP **44** sowohl für organische Lösungsmittel als auch wässrige Medien als potentiell Alignmentmedium von Interesse. Weiterhin bietet die Möglichkeit der Helixinversion eine gute Grundlage, um basierend auf PLP **44** ein Alignmentmedium zu entwickeln, welches über einen äußeren Stimulus seine Helixgängigkeit ändert. Somit könnten diastereomorphe Wechselwirkungen, eines Analyten mit dem Alignmentmedium in der gleichen anisotropen Probe beobachtet werden.

Die Synthese von PLP **44** ist literaturbekannt.<sup>[181]</sup> Im Schema unten ist die retrosynthetische Analyse gezeigt.



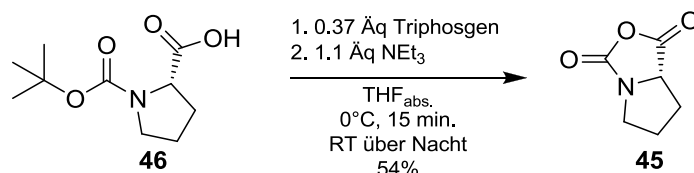
Schema 5-15: Retrosynthetische Analyse von PLP **44**.

Ausgehend von *N*- $\alpha$ -*t*-Butyloxycarbonyl-L-proline **46** kann das Prolin-NCA **45** synthetisiert werden. Die Boc-Schutzgruppe am Prolin **46** beugt während der Cyclisierung zum NCA einer Diketopiperazinbildung vor.

Für die Polymerisation des NCAs scheiden aufgrund des fehlenden amidischen Protons, basische Initiatoren aus. Von DEMING ET AL. wurde berichtet, dass PLP mit (Bipy)Ni(COD) **9** polymerisiert werden kann.<sup>[152]</sup> Allerdings wurde von der selben Arbeitsgruppe veröffentlicht, dass die Nickelkomplex-initiierte Polymerisation ohne amidisches Proton nicht abläuft<sup>[154]</sup> und somit nicht nach dem in Kapitel 2.4.3 gezeigten Mechanismus verlaufen kann. Dementsprechend wird die Polymerisation mit einem nukleophilen Initiator durchgeführt.

#### 5.4.1 Synthese von Poly-L-prolin **44**

Zunächst wurde nach HADJICHRISTIDIS ET AL.<sup>[181]</sup> das *N*-Boc-geschützte L-Prolin **46** unter inerten Bedingungen mit Triphosgen umgesetzt. Als HCl-Fänger wurde TEA verwendet.



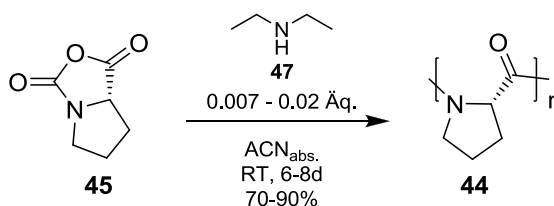
Schema 5-16: Synthese des L-Prolin-NCAs **45**.

Nach dem Abtrennen des TEA·HCl Salzes wurden Nebenprodukte und überschüssiges Phosgen durch eine Extraktion mit eiskaltem Wasser entfernt und das Rohprodukt **45** in einer Ausbeute von 54% (Lit.:<sup>[181]</sup> 50%) erhalten. Hierbei muss auf schnelles Arbeiten sowie eine schnelle Trocknung der organischen NCA-Lösung mit MgSO<sub>4</sub> nach der Extraktion geachtet werden um eine wasserinduzierte Zersetzung des NCAs, deren Wahrscheinlichkeit mit steigender Temperatur zunimmt, zu vermeiden. Restanteile des Eduktes wurden anschließend durch eine Fällungskristallisation aus *n*-Hexan<sub>abs.</sub> entfernt. Abschließend wurde das NCA aus reinem *n*-Hexan<sub>abs.</sub> thermisch umkristallisiert, was zu einem sehr sauberen NCA **45** führte. Allerdings konnten für diesen Schritt, trotz identischer Durchführung, die Ausbeuten von HADJICHRISTIDIS ET AL. nicht reproduziert werden. Grund hierfür war die begrenzte Löslichkeit von 1,5 mg/mL des NCAs in reinem *n*-Hexan, was zu einem Abtrennen eines Großteils des Produktes während der warmen Filtration der *n*-Hexan Lösung führte. Die Ausbeute des aufgereinigten farblosen kristallinen NCAs **45** lag somit lediglich bei 6% (Lit.:<sup>[181]</sup> 30%). In der zugrundeliegenden Lit.<sup>[181]</sup> wurde die thermische Umkristallisation ein weiteres Mal durchgeführt, worauf aufgrund des hohen Ausbeuteverlustes verzichtet wurde. Zudem konnte im <sup>1</sup>H-NMR keine Veränderung durch eine weitere Umkristallisation

beobachtet werden kann. Das Produkt **45** wurde anhand von  $^{13}\text{C}$ -NMR Spektren - Signal der neu eingeführten Carbonylgruppe bei 155,2 ppm - identifiziert.

Die Polymerisation wurde in Anlehnung an HADJICHRISTIDIS ET AL.<sup>[181]</sup> durchgeführt. Wie bereits oben erwähnt wurde die Polymerisation des NCAs **45** nukleophil initiiert, allerdings wurde abweichend von der Lit.<sup>[181]</sup> nicht das Amin Dimethylamin (DMA) sondern das besser handhabbare Diethylamin **47** (DEA) verwendet. Zu diesem Zweck wurde DEA **47** über KOH getrocknet und frisch destilliert. Auf die in der Vorschrift<sup>[181]</sup> beschriebene Hochvakuumtechnik mit einem Unterdruck von bis zu  $10^{-7}$  mbar zum Entfernen von Verunreinigungen wurde aufgrund des hohen Aufwandes verzichtet. Es wurde bei Unterdrücken bis  $10^{-3}$  mbar gearbeitet, was für die Aufreinigung der NCAs ausreichend war.

Das NCA **45** wurde in  $\text{ACN}_{\text{abs.}}$  gelöst und bei RT mit DEA **47** polymerisiert, wobei das Polymer bereits nach wenigen Sekunden aus der Polymerisationslösung ausfällt und eine Gasentwicklung beobachtet werden kann.



**Schema 5-17:** Polymerisation des NCAs **45** zum Poly-L-Prolin I **44**.

Da das Kettenwachstum in einer heterogenen Lösung im Vergleich zu einer homogenen Lösung deutlich langsamer abläuft, sind Reaktionszeiten von 6-8 d untersucht worden. Zum Fällen des Polymers **44** wird die Reaktionslösung in 0°C kalten Diethylether getropft und anschließend der weiße Feststoff **44** abzentrifugiert. In der folgenden Tabelle ist eine Übersicht der Reaktionsbedingungen und Ausbeuten gegeben.

**Tabelle 5-5:** Zusammenfassung der Ergebnisse zur Herstellung von Poly-L-Prolin I **44**.

#	[M]/[I] <sup>a</sup>	c(NCA) [mol/l]	Rkt.-Zeit [d]	Ausbeute [%]	M <sub>n</sub> <sup>d</sup> [g/mol]
1 <sup>b</sup>	45/1	0.21	7	70	3700
2 <sup>b</sup>	100/1	0.15	6	78	4900
3 <sup>c</sup>	100/1	0.16	7	74	6200
4 <sup>b</sup>	100/1	0.16	8	90	6200
5 <sup>b</sup>	150/1	0.15	8	80	5600

<sup>a</sup>Monomer/Initiator-Verhältnis. <sup>b</sup>NCA 2 mal Umkristallisiert. <sup>c</sup>NCA 3 mal Umkristallisiert. <sup>d</sup>Mittels  $^1\text{H}$ -NMR bestimmt.

---

Das Polymer **44** konnte in sehr guten Ausbeuten erhalten werden. Die Reaktionszeit hat ab 6 d nur einen geringen Einfluss auf die Ausbeute. Ebenso hängt die Ausbeute nur wenig vom  $[M]/[I]$ -Verhältnis ab. Es kann lediglich beobachtet werden, dass ein  $[M]/[I]$ -Verhältnis von 100/1 in Kombination mit einer Reaktionszeit von 8 d die beste Ausbeute liefert. Es konnte ebenfalls gezeigt werden, dass der Einsatz eines dreifach umkristallisierten NCAs **45** (Eintrag 3) keine besseren Ergebnisse liefert. Demnach ist abweichend von der Lit.<sup>[181]</sup> eine zweifache Umkristallisation ausreichend. Die Molmasse der erhaltenen Polymere konnte mittels  $^1\text{H-NMR}$  Endgruppenanalyse überprüft werden. Wobei die Masse der Polymere etwa 40% geringer als der erwartete Wert ist.

Bei der Polymerisation wird laut Literatur PLP I erhalten welches sich durch eine linksgängige Helix auszeichnet. Mit dem erhaltenen Polymer **44** wurden Versuche zur Löslichkeit durchgeführt, wobei für die gängigen NMR-Lösungsmittel wie  $\text{CDCl}_3$ , DMSO und MeOD keine Löslichkeit beobachtet wurde. Somit ist PLP I kein geeignetes Alignmentmedium für die üblichen organischen Lösungsmittel.

Anschließend wurde PLP I durch zweitägiges Rühren in Wasser in PLP II mit rechtsgängiger Helix umgewandelt,<sup>[181]</sup> wobei eine klare viskose Lösung mit 2 mg/mL PLP II erhalten wurde. Ein anschließender Versuch eine 3,6 m% Lösung von PLP II in  $\text{D}_2\text{O}$  anzusetzen, lieferte keine homogene Lösung. Lediglich mit der Zugabe von 30 m% TFA konnte eine merkbare Menge an Polymer in gelöst werden. Problematisch ist allerdings, dass TFA ein wenig geeignetes Lösungsmittel für viele Analyten darstellt.

Es hat sich gezeigt, dass die Löslichkeit von PLP II in Wasser ebenfalls nicht ausreicht um eine als Alignmentmedium geeignete Phase zu erhalten.

#### 5.4.2 Zusammenfassung und Ausblick: Synthese Poly-L-Prolin **44**

Das L-Prolin-NCA **45** konnte unter weniger Aufwand als in der Lit.<sup>[181]</sup> beschrieben in guter Reinheit und einer Ausbeute von 6% erhalten werden. Die geringe Ausbeute ist der schlechten Löslichkeit des Produktes in *n*-Hexan geschuldet, was im letzten Aufreinigungsschritt zu hohen Verlusten führt. Hier könnte eine thermische Umkristallisation aus einer *n*-Hexan/THF-Mischung deutlich bessere Ergebnisse liefern.

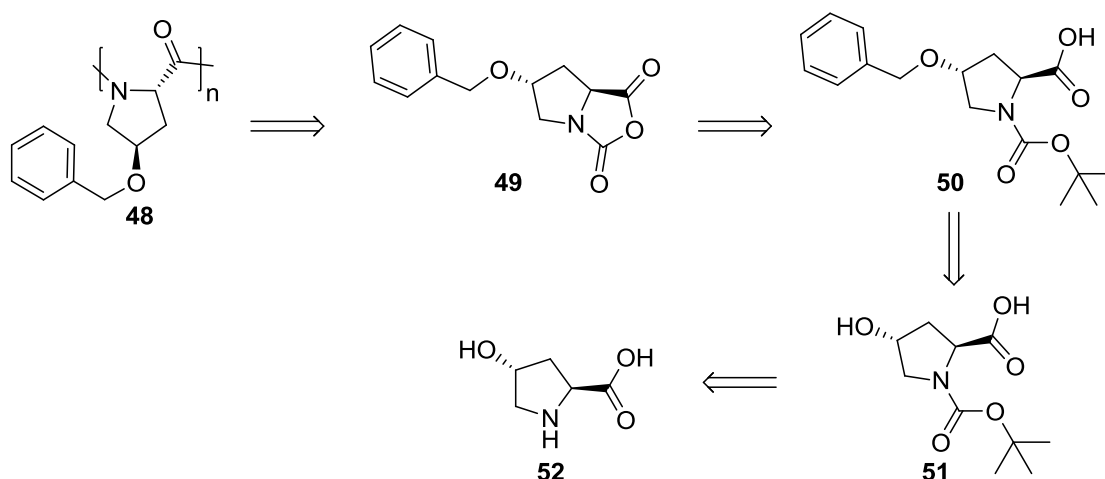
Die Polymerisation des NCAs **45** zum Polymer **44** mit Hilfe von Diethylamin **47** als Initiator lieferte gute Ausbeuten an PLP I. Eine Umwandlung von PLP I zu PLP II konnte ebenfalls realisiert und anhand des Löslichkeitsverhaltens nachgewiesen werden. Allerdings scheiterten Versuche zur Präparation von LLC-Phasen an der geringen Löslichkeit von sowohl PLP I in



organischen Lösungsmitteln als auch PLP II in wässrigen Phasen. Polyprolin selbst eignet sich somit nicht als Alignmentmedium, allerdings ist eine weitere Betrachtung von Polyprolinerivaten reizvoll. Zur Steigerung der Löslichkeit in organischen Lösungsmitteln könnte eine löslichkeitsvermittelnde Seitenkette, an beispielsweise Hydroxyprolin **52**, Abhilfe schaffen.

### 5.4.3 Untersuchungen zur Synthese von Poly-(2*S*,4*R*)-4-Benzoyloxyprolin **48**

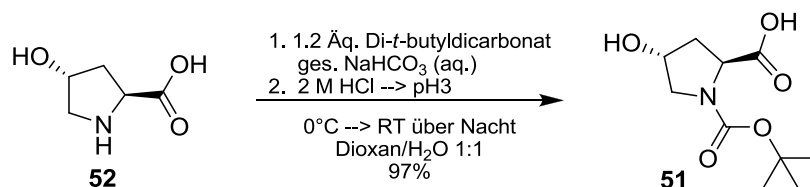
Aufgrund der vielversprechenden Ergebnisse bezüglich der NCA- und Polymersynthese von Polyprolin **44** der aber schlechten Löslichkeit des Polymers in organischen Lösungsmitteln wurde versucht basierend auf Hydroxyprolin **52** ein Polymer mit besseren Lösungseigenschaften in organischen Lösungsmitteln zu synthetisieren.



**Schema 5-18:** Retrosynthetische Analyse zum Polyprolinerivates **48**.

Zu diesem Zweck wurde zunächst ausgehend von (2*S*, 4*R*)-4-Hydroxyprolin **52** eine *N*-Boc-Schutzgruppe und anschließend eine Benzylgruppe eingeführt. Die *N*-Boc-Gruppe soll eine Diketopiperazinbildung während der NCA-Synthese verhindern. Wohingegen die Benzylgruppe eine Verbesserung der Löslichkeit des Polymers bei guter Kristallisierbarkeit des NCAs realisieren soll. Hierbei wurde sich bewusst gegen eine ebenfalls löslichkeitsvermittelnde Alkylgruppe entschieden, da die Erfahrungen aus Abschnitt 5.3.6 zeigten, dass Alkylseitenketten die Kristallisationstendenz von NCAs herabsenken und somit die Aufreinigung dieser erschweren. Die Synthese des NCAs **49** und die anschließende nukleophil-initiierte Polymerisation wurden analog zum Polyprolin **44** durchgeführt.

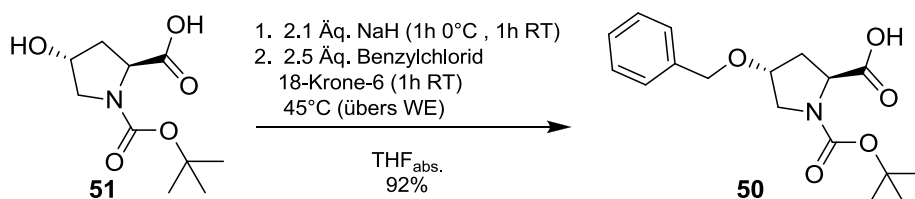
Zur Synthese des *N*-Boc geschützten Hydroxyprolins **51** wurde nach Lit.<sup>[182]</sup> (2*S*, 4*R*)-4-Hydroxyprolin **52** unter basischen Bedingungen mit Di-*t*-butyldicarbonat umgesetzt.



**Schema 5-19:** Synthese des *N*-Boc-geschützten L-Hydroxyprolins **51**.

Nach dem Ansäuern der Reaktionslösung konnte das Produkt mit einer Ausbeute von 97% und ohne weitere Aufreinigung in guter Reinheit als farbloses, zähes Öl erhalten werden.

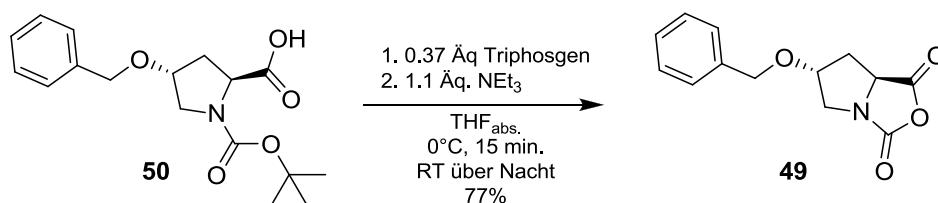
Anschließend wurde nach Lit.<sup>[183]</sup> **51** in einer klassischen Ethersynthese zunächst mit NaH und anschließend mit Benzylchlorid umgesetzt.



**Schema 5-20:** Synthese des Benzylethers **50**.

Durch Ansäuern der Reaktionslösung konnte der Benzylether **50** nach dem Lyophilisieren aus Benzol in einer Ausbeute von 92% und guter Reinheit als gelbes, zähes Öl erhalten werden.

Die anschließende NCA Synthese wurde analog zum Prolin-NCA **45** durchgeführt. Hierzu wurde zunächst in Anlehnung an HADJICHRISTIDIS ET AL.<sup>[181]</sup> das *N*-Boc-geschützte L-Prolin **50** mit Triphosgen unter inerten Bedingungen umgesetzt. Als HCl-Fänger wurde TEA eingesetzt.



**Schema 5-21:** Synthese des NCAs **49**.

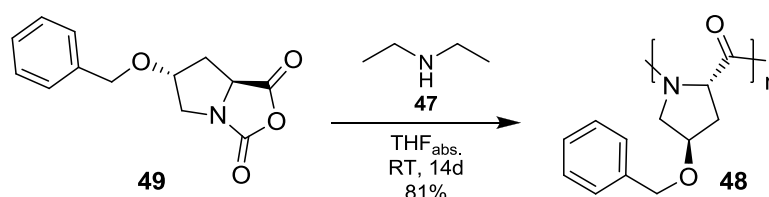
Nach dem Abtrennen des TEA·HCl Salzes wurden Nebenprodukte und überschüssiges Phosgen durch eine Extraktion mit eiskaltem Wasser entfernt und das Rohprodukt **49** in einer Ausbeute von 77% erhalten. Hierbei muss analog zum Prolin-NCA **45** (siehe Abschnitt 5.4.1) auf schnelles Arbeiten sowie eine schnelle Trocknung der organischen NCA-Lösung mit MgSO<sub>4</sub> nach der Extraktion geachtet werden.

Restanteile des Eduktes wurden anschließend durch eine Fällungskristallisation aus *n*-Hexan<sub>abs.</sub> entfernt. Zur abschließenden Aufreinigung wurden zwei Umkristallisationsmethoden auf ihre Tauglichkeit hin untersucht.

Einerseits wurde, aufgrund der schlechten Löslichkeit des Prolin-NCAs **45** in reinem *n*-Hexan (siehe Abschnitt 5.4.2), das NCA **49** aus 110 mL/g *n*-Hexan<sub>abs.</sub>/THF<sub>abs.</sub> (10/1), thermisch umkristallisiert. Nach diesem Schritt konnte das NCA **49** in einer Ausbeute von 23 % als weißer Feststoff erhalten werden. Andererseits wurde das NCA unter inerten Bedingungen in 7 mL/g THF<sub>abs.</sub> gelöst und mit 36 mL/g *n*-Hexan überschichtet. Durch langsames Auskristallisieren über Nacht konnte lediglich ein gelblicher Feststoff in einer Ausbeute von 31% erhalten werden. Allerdings konnten nach beiden Umkristallisationsmethoden keine Verunreinigungen im <sup>1</sup>H-NMR beobachtet werden.

Das Produkt **49** konnte anhand von <sup>13</sup>C-NMR Spektren - Signal der neu eingeführten Carbonylgruppe bei 154,5 ppm - identifiziert werden.

Zur Polymerisation wurde das NCA **49** in der Glovebox in THF<sub>abs.</sub> gelöst und bei RT mit DEA **47** versetzt, wobei die Reaktionslösung leicht trübe wurde.



**Schema 5-22:**     Synthese von Poly-(2S, 4R)-4-Benzyloxyprolin **48**.

Nach 7d Rühren bei RT konnte kein Polymer ausgefällt werden. Nach Zugabe von weiterem DEA **47** und 14 d Rühren konnte durch Fällern aus Hexan ein weißer Feststoff erhalten werden. Dieser zeigt eine sehr gute Löslichkeit in CDCl<sub>3</sub> und weist sowohl im <sup>1</sup>H-NMR als auch im <sup>13</sup>C-NMR verbreiterte Signale auf, was auf ein Polymer hindeutet. Anhand einer GPC-Messung wurde eine Polymermasse von etwa M<sub>n</sub> = 3000 g/mol (M<sub>w</sub> = 3400 g/mol) erhalten, dies entspricht einem Polymerisationsgrad von 15. Dieser kurzen Kettenlänge ist es vermutlich geschuldet, dass bis zu einer Gewichtskonzentration von 33% in CDCl<sub>3</sub> keine Tendenz zur Ausbildung einer LLC-Phase beobachtet werden konnte.

#### 5.4.4 Zusammenfassung und Ausblick: Synthese von Poly-(2S,4R)-4-Benzyloxyprolin **48**

Die Synthese des *N*-Boc geschützten Hydroxyprolins **51** und die anschließende Veretherung mit Benzylchlorid konnte in sehr guten Ausbeuten realisiert werden. Bei der folgenden

---

Umsetzung mit Triphosgen konnte das NCA **49** erhalten werden. Die anschließende Aufreinigung lieferte vielversprechende Ergebnisse, wobei die thermische Umkristallisation aus *n*-Hexan<sub>abs.</sub>/THF<sub>abs.</sub> (10/1) das optisch reinere Produkt lieferte. Die anschließende Polymerisation mit DEA **47** zeigte jedoch, dass Verunreinigungen im NCA eine Polymerisation zunächst unterdrückten und erst durch Zugabe von weiterem Initiator ein Produkt erhalten werden konnte. Daher ist das Monomer zu Initiator-Verhältnis nicht genau bekannt. Zur Optimierung der NCA Aufreinigung, wäre eine Kombination aus thermischer Umkristallisation aus *n*-Hexan<sub>abs.</sub>/THF<sub>abs.</sub> (10/1) mit anschließendem Übersichten einer NCA/THF-Lösung mit *n*-Hexan unter inerten Bedingungen denkbar. Ebenso könnte die thermische Umkristallisation ein zweites Mal durchgeführt werden. Ein NCA von höherer Reinheit würde zudem eine bessere Kontrolle der Polymerisation erlauben, und dementsprechend die Synthese eines Polymers mit höherem Polymerisationsgrad. Dies wiederum könnte die Bildung einer LLC-Phase begünstigen.

---

## 6 Zusammenfassung und Ausblick

---

Das Ziel dieser Arbeit bestand zum einen in der Entwicklung eines homochiralen Polymergels auf der Basis von PBLG. Zum anderen sollten Homopolypeptid-basierte LLC-Phasen als Orientierungsmedium untersucht werden, zum Zweck eines besseren Verständnisses des Orientierungsprozesses.

### *a) PBLG-Gele als homochirales Orientierungsmedium*

Im ersten Teil dieser Arbeit konnte die erfolgreiche Synthese eines PBLG-Gels durch Quervernetzung einer lyotrop flüssigkristallinen Phase von PBLG mittels des Diamins Triethylentetramin (TETA) beschrieben werden.

Hierbei wurde gezeigt, dass die gewünschten Quell- und Alignmenteigenschaften innerhalb eines kleinen, optimalen Bereiches an Reaktionsbedingungen erhalten werden. Ausschlaggebend für eine erfolgreiche Synthese war zudem die Entwicklung eines adäquaten Reaktionsgefäßes.

Die synthetisierten Gele quellen in THF, Dioxan, Chloroform, DCM und Benzol. Zudem konnte gezeigt werden, dass durch Variation des Reaktionsgefäßdurchmessers und damit des Geldurchmessers, PBLG-Gele mit unterschiedlichen Orientierungsstärken erhalten werden.

Mit Hilfe zweier chiraler Analyten, konnte die Eignung der PBLG-Gele als Alignmentmedium zur Strukturaufklärung mittels RDCs gezeigt werden. Die erhaltenen anisotropen NMR-Spektren erlaubten die zuverlässige und exakte Extraktion von RDCs, was wiederum die verlässliche Bestimmung der Relativkonfiguration ermöglicht.

Darüber hinaus konnte für diese chiralen Verbindungen eine Enantiomerendifferenzierung in den PBLG-Gelen beobachtet werden. Aufgrund von diastereomorphen Wechselwirkungen mit dem Orientierungsmedium, weisen die Enantiomere jeweils ungleiche Alignmenttensoren auf.

---

*Zusammengefasst erfüllen die synthetisierten PBLG-Gele alle angestrebten Anforderungen:*

- 1) Kompatibilität mit organischen Lösungsmitteln ✓*
- 2) Freie Skalierbarkeit der Orientierungsstärke ✓*
- 3) Messung von RDCs und Bestimmung von Relativkonfigurationen ✓*
- 4) Enantiomerendifferenzierung ✓*

*Dementsprechend gelang in dieser Arbeit erstmals, die Entwicklung eines mit Chloroform kompatiblen, enantiomerendifferenzierenden und zur Strukturaufklärung einsetzbaren SAG Orientierungsmediums.*

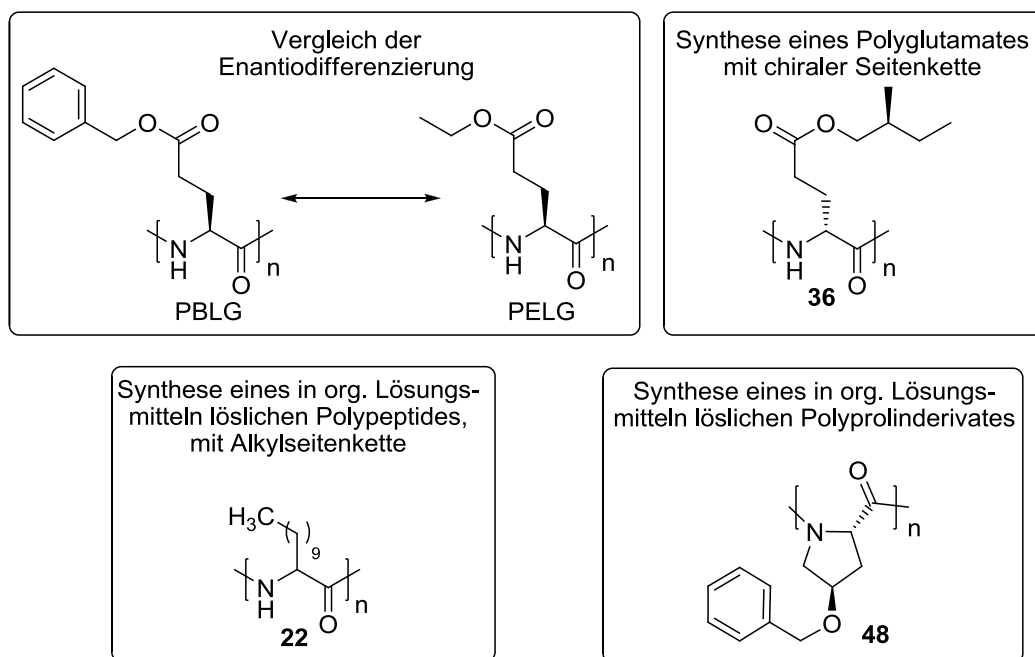
Im Rahmen dieser Arbeit wurde PBLG als cholesterische lyotrop flüssigkristalline Phase quervernetzt. Somit nutzt man hier zusätzlich zur helikal chiralen Natur des Polymers die cholesterische Phasenmorphologie (helikale Überstruktur, siehe Kapitel 2.2.1), wodurch zwei Gründe für die Enantiomerendifferenzierung denkbar sind: Die Polymerhelix und die flüssigkristalline Überstruktur.

Durch Anlegen eines Magnetfeldes während der Gelsynthese, kann eine nematische LC-Phase von PLBG quervernetzt werden. Eine entsprechende Variante ist in der Literatur beschrieben.<sup>[161, 168]</sup> Dementsprechend wäre ein Vergleich der Enantiomerendifferenzierung beider Varianten sowie einer LLC-Phase von PBLG von besonderem Interesse um eine Aussage über den Einfluss von Helix und helikaler Überstruktur zu gewinnen.

Zur Verifizierung der These, dass eine Quervernetzung im anisotropen Zustand essentiell für die enantiodifferenzierende Eigenschaft ist, sollte die Quervernetzung zukünftig auch im isotropen Zustand durchgeführt werden.

#### *b) Versuche zu Homopolypeptiden als lyotrop flüssigkristalline Orientierungsmedien*

Der zweite Teil dieser Dissertation befasste sich mit Untersuchungen bzw. Neuentwicklungen von homopolypeptidbasierten lyotrop flüssigkristallinen Phasen als Orientierungsmedien. Hierbei sollte vor allem ein Verständnis über die Wechselwirkungen zwischen einem Analyt und dem Orientierungsmedium gewonnen werden. Zu diesem Zweck wurden bereits bekannte Systeme miteinander verglichen bzw. Versuche unternommen neue Homopolypeptide zu synthetisieren (Abbildung 6-1).



**Abbildung 6-1:** Auswahl an Homopolypeptiden welche im Zuge dieser Dissertation untersucht bzw. synthetisiert wurden.

Zunächst wurden die beiden etablierten Orientierungsmedien Poly- $\gamma$ -benzyl-L-glutamat (PBLG) und Poly- $\gamma$ -ethyl-L-glutamat (PELG) bezüglich ihrer enantiodifferenzierenden Wirkung verglichen. Zu diesem Zweck wurde die Stärke der Enantiodifferenzierung von PELG auf den chiralen Analyten IPC **11** quantifiziert und im Anschluss mit früheren Studien von PBLG<sup>[59]</sup> mit dem identischen Analyt gegenübergestellt. Hierbei konnte gezeigt werden, dass Aufgrund der sterisch weniger anspruchsvollen Seitengruppe in PELG eine deutlich stärkere Enantiodifferenzierung beobachtet werden kann. Als Ursache hierfür kommt eine bessere Erreichbarkeit des helikalen Rückgrates für den Analyten in Frage. Im Falle einer zu geringen Enantiodifferenzierung in PBLG kann somit PELG als stärker differenzierendes Medium eingesetzt werden.

Konsequenterweise sollte zukünftig auch Poly- $\gamma$ -methyl-L-glutamat (PMLG) auf seine Enantiodifferenzierung untersucht werden. Hierbei könnte durch eine weitere Abnahme des sterischen Anspruches der Seitenketten eine nochmals gesteigerte Enantiodifferenzierung beobachtet werden.

Im Anschluss an die Studien von PELG wurde versucht das chirale Element des Orientierungsmediums einem Analyten direkt zugänglich zu machen. Hierfür wurde das Homopolyglutamat **36** mit chiraler Seitenkette synthetisiert. Anschließend konnte gezeigt werden, dass das Polymer lyotrop flüssigkristalline Phasen ausbildet. Eine Messung von RDCs sowie die Untersuchung der enantiodifferenzierenden Eigenschaften stehen noch aus.

---

Weiterhin konnte das Homopolypeptid **22** mit Alkylkette in der  $\alpha$ -C Position synthetisiert werden. Aufgrund der langen Alkylseitenkette weist dieses Polypeptid eine gute Löslichkeit in organischen Lösungsmitteln auf. Zukünftig sollte überprüft werden, ob dieses Polymer flüssigkristalline Phasen ausbildet. Anschließend eignet sich dieses System für Studien eines Homopolypeptidbasierten Orientierungsmediums ohne Heteroatome bzw.  $\pi$ -Systeme in der Seitenkette sowie deren Auswirkungen auf die Medium-Analyt Wechselwirkung.

Mit Polyprolin wurde zudem ein helikales Homopolypeptid, dessen Rückgrat nicht über Wasserstoffbrücken stabilisiert wird, synthetisiert. Aufgrund der schlechten Löslichkeit konnte allerdings keine Tendenz zur Ausbildung einer flüssigkristallinen Phase beobachtet werden. Aus diesem Grund wurde mit dem Polyprolin-Derivat **48** ein in organischen Lösungsmitteln lösliches Polymer entwickelt. Aufgrund der kurzen Polymerlänge konnte auch hier noch keine flüssigkristalline Phase erhalten werden. Nach erfolgreicher Synthese einer höhermolekularen Variante könnte eine flüssigkristalline Phase erhalten werden, dessen Eigenschaften über einen äußeren Stimulus geschaltet werden können. Zusätzlich sollte überprüft werden ob eine entsprechende LC-Phase mit DMSO-kompatibel ist.



---

## 7 EXPERIMENTELLER TEIL

---

### 7.1 ALLGEMEINE ARBEITSBEDINGUNGEN

#### *Chemikalien und wasserfreie Lösemittel*

Alle verwendeten Chemikalien wurden über den Chemikalienfachhandel bezogen (bevorzugt Sigma Aldrich, ACROS, Merck). Die wasserfreien Lösemittel ACN, EE, Toluol, DMF, DCM, Dioxan und THF wurden in der Qualität „Extra Dry“ mit Acroseal<sup>®</sup> und über 4 Å Molsieben bezogen. *n*-Hexan wurde unter Argon von Natrium/Benzophenon abdestilliert.

Für die NMR-Analyse von feuchtigkeitsempfindlichen Substanzen wird CDCl<sub>3</sub> mit konz. H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> ausgeschüttelt und anschließend mit Wasser gewaschen. Nach Trocknen über CaCl<sub>2</sub> wird das CDCl<sub>3</sub> abdestilliert und in der Glovebox über 4 Å Molsieb gelagert.

#### *Schutzgas*

Als Schutzgas wurde Argon der Qualität 5.0 verwendet. Dieses wurde zusätzlich durch Leiten über Cu<sub>2</sub>O, Molsieb 4 Å, Phosphorpentoxid mit Indikator Siccapent<sup>®</sup> von Sauerstoff und Wasser befreit.

#### *Dünnschichtchromatographie (DC)*

Zur qualitativen Dünnschichtchromatographie wurden Kieselgelfertigplatten SilG/UV254 der Firma Machery Nagel & Co., Düren verwendet (Schichtdicke 0.2 mm). Die Chromatogramme wurden zunächst unter einer UV-Lampe (254 nm) untersucht und anschließend mit 1%-iger Kaliumpermanganat-Lösung entwickelt. Nach Erhitzen mit einem Heißluftfön wurde überschüssiges Kaliumpermanganat in einem Wasserbad herausgelöst.

#### *Kernresonanz-Spektroskopie (NMR): Routine*

Für die Aufnahme von Routine NMR-Spektren wurden die Spektrometer AC 300, ARX 300 und DRX 500 der Firma Bruker verwendet. Die chemischen Verschiebungen sind in ppm angegeben und beziehen sich auf Tetramethylsilan (TMS) als internen Standard ( $\delta_{\text{TMS}} = 0$  ppm). Ohne Zusatz von TMS als internen Standard wurden die NMR-Spektren am Signal des eingesetzten Lösungsmittels kalibriert:<sup>[184]</sup> CDCl<sub>3</sub> ( $\delta_{\text{CHCl}_3} = 7.26$  ppm,  $\delta_{\text{CDCl}_3} = 77.16$  ppm), Toluol-*d*<sub>8</sub> ( $\delta_{(\text{CD}_2\text{H})(\text{C}_6\text{D}_5)} = 2.09$  ppm,  $\delta_{(\text{CD}_3)(\text{C}_6\text{D}_6)} = 20.4$  ppm), DMSO-*d*<sub>6</sub> ( $\delta_{(\text{CHD}_2)(\text{CD}_3)\text{SO}} = 2.50$  ppm,  $\delta_{(\text{CD}_3)_2\text{SO}} = 39.52$  ppm), D<sub>2</sub>O ( $\delta_{\text{HDO}} = 4.79$  ppm). Die Angaben der Feinstrukturen der Protonen-Signale wurden wie folgt abgekürzt: „s“ für Singulett, „d“ für Dublett, „t“ für

---

Triplet, „m“ für Multiplett, „dd“ für Dublett von Dublett usw. Die Auswertung der NMR-Spektren erfolgte mit Hilfe der Software Topspin, Version 3.0 der Firma Bruker.

#### *Kernresonanz-Spektroskopie (NMR): Untersuchung von Alignmenteigenschaften*

Alle Spektren von IPC und CS, isotrop und orientiert, wurden auf einem 500 MHz Spektrometer (Bruker DRX-500) mit triple resonance inverse Probenkopf und z-Gradient, oder auf einem 600 MHz Spektrometer (Bruker Avance III) mit triple resonance inverse Probenkopf und z-Gradient, aufgenommen. Falls nicht explizit erwähnt, wurden alle Messungen ohne Probenspinning bei 300 K durchgeführt. Die totale Kopplungskonstante ( $^1T$ ) und die skalare Kopplungskonstante ( $^1J$ ) wurden über  $F2$ - und  $F1$ -gekoppelte HSQC Experimente, mit einem INEPT-Delay entsprechend  $^1J/^1T = 145$  Hz, gemessen.

$F2$ -gekoppelte CLIP-HSQC<sup>[163]</sup> wurden ohne Entkopplung während der Signalaufnahme über ein Echo/Antiecho Auswahlschema aufgenommen. In der direkten Dimension wurden 8192 Datenpunkte über eine spektrale Breite von 10 ppm aufgenommen. Dies entspricht einer FID-Auflösung von 0,61 Hz. In der indirekten Dimension waren 512 Datenpunkte ausreichend um ein Überlappen der Signale zu vermeiden. Die Spektren wurden mit einem Zerofilling Faktor von 2 prozessiert. Dies entspricht einer digitalen Auflösung von 0,31 Hz in der direkten Dimension.

Skalierte  $F1$ -gekoppelte HSQCs mit BIRD<sup>[165, 166]</sup> wurden mit einem Skalingfaktor von 8 bzw. 20 aufgenommen. In der direkten Dimension wurden 1024 Datenpunkten über eine spektrale Breite von 10 ppm aufgenommen. Dies entspricht einer FID-Auflösung von 9,77 Hz. In der indirekten Dimension wurden 1024 Datenpunkten über eine spektrale Breite von 80 ppm aufgenommen was einer FID-Auflösung von 19,65 Hz entspricht. Die Spektren wurden mit einem Zerofilling Faktor von 2 in der direkten und 4 in der indirekten Dimension prozessiert.

Skalierte  $F1$ -gekoppelte HSQCs mit Multi Quanten Evolution und BIRD<sup>[185]</sup> wurden mit einem Skalingfaktor von 8 bzw. 20 aufgenommen. In der direkten Dimension wurden 1024 Datenpunkten über eine spektrale Breite von 10 ppm aufgenommen. Dies entspricht einer FID-Auflösung von 9,77 Hz. In der indirekten Dimension wurden 1024 Datenpunkten über eine spektrale Breite von 80 ppm aufgenommen, was einer FID-Auflösung von 19,65 Hz entspricht. Die Spektren wurden mit einem Zerofilling Faktor von 2 in der direkten und 4 in der indirekten Dimension prozessiert

Die dipolare Kopplung ( $D$ ) wurde aus der Differenz der totalen Kopplungskonstante ( $T$ , anisotrope Probe) und der skalaren Kopplungskonstante ( $J$ , isotrope Probe) nach der Formel

---

$^1T = ^1J + 2^1D$  berechnet. Die gemessenen  $^1D_{CH}$  Kopplungskonstanten der Methylgruppen wurden nach Literatur<sup>[10]</sup> in die entsprechende  $^1D_{CC}$  umgewandelt.

Zur Bestimmung des Orientierungstensor wurde das Programm RDC@hotFCHT<sup>[164]</sup> von Volker Schmidts verwendet.

#### *Fourier-Transform-Infrarotspektroskopie (IR)*

FT-IR-Spektren wurden mit dem Gerät Vector 22 der Firma Bruker aufgenommen. Flüssige oder gelöste Proben wurden als Film auf einen NaCl-Kristall aufgebracht, Feststoffe wurden als KBr-Presslinge vermessen.

#### *Drehwerte*

Drehwertmessungen wurden an einem Polarimeter 241 der Firma Perkin Elmer mit Haake D8 Thermostat durchgeführt. Die Messungen erfolgten in 1 dm Küvetten.

#### *Gel-Permeations-Chromatographie (GPC)*

GPC-Messungen wurden mit einer HPLC-Pumpe der Firma Jasco, zwei Säulen PSS GRAM (100, 3000 Å) einem UV975-Detektor (Jasco, 254 nm oder 262 nm) und einem RI 2031 plus (Jasco), bei einem Fluss von 1.0 mL/min bei 60°C aufgenommen. Die Proben wurden gegen Toluol (1 Tropfen Toluol pro 10 mL DMF) als internen Standard vermessen. Die zu vermessenden Proben wurden jeweils exakt eingewogen (ca. 2 mg Polymer), mit einem definierten Volumen von 1 mL/mg DMF+0.5% LiBr versetzt und bei 50°C gelöst. Die Probelösungen wurden jeweils vor der Messung über einen 0,2 µm Einmalfilter filtriert und 50 µL davon injiziert. Als Eluent wurde DMF+0.5% LiBr verwendet. Zur Molmassenbestimmung ( $M_n$ ,  $M_w$ ) wurde gegen PS kalibriert.

#### *Zentrifuge*

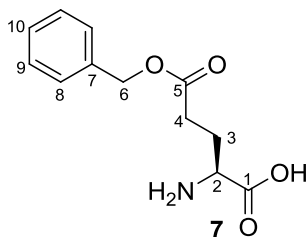
Zum Zentrifugieren wurde eine Zentrifuge des Typs Rotina 46 der Firma Hettich verwendet. Als Handzentrifuge wurde eine Zentrifuge des Typs 1011 der Firma Hettich verwendet.

#### *Laborjournalnummern*

Die Laborjournalnummern TMG-### sind den entsprechenden Versuchsbeschreibungen zugeordnet. Wenn mehrere Reaktionsnummern angegeben sind, bezieht sich stets der, fett formatierte Eintrag auf den beschriebenen Versuch.

## 7.2 SYNTHESE DER PBLG GELE

### 7.2.1 Synthese von L-Glutaminsäure- $\gamma$ -benzylester **7**



Exp.-Nr.: C-1, C-9, C-13, **C-16**, C-20, C-28, C-29

Nach Lit.<sup>[159]</sup> werden 10,0 g L-Glutaminsäure (67.3 mmol, 1 Äq.) und 10,0 g NaSO<sub>4</sub> in 100 mL Benzylalkohol suspendiert. Anschließend werden 18,5 mL Tetrafluorborsäure-diethylether-Komplex (54% HBF<sub>4</sub> in Et<sub>2</sub>O, 135 mmol, 2 Äq.) per Spritze zugegeben und die Reaktionslösung für 18 h bei RT gerührt. Die Suspension wird mit 60 mL THF verdünnt und über Celite filtriert. Das klare Filtrat wird mit 20,5 mL Et<sub>3</sub>N (148 mmol, 2.2 Äq.) versetzt und anschließend das THF am Rotationsverdampfer entfernt, wobei die Wasserbadtemperatur unter 40°C gehalten wird. Die milchige Suspension wird in 500 mL EE/EtOH (80/20) aufgenommen und für 15 min. gerührt. Das Produkt wird abfiltriert und 4 Mal mit 50 mL EE/EtOH (80/20) gewaschen. Nach dem Trocknen im HV wird der feinpulverige weiße Feststoff aus 20 mL/g H<sub>2</sub>O/EtOH (2/1) umkristallisiert. Es werden 11,5 g ( 72%, Lit.:<sup>[159]</sup> 84%) eines weißen, feinen, blättchenartigen Feststoffes erhalten.

Smp.: 182°C (Lit.:<sup>[159]</sup> 188°C)

$[\alpha]_D^{25} = +28.3^\circ$  (c=1; 1M HCl) (Lit.:<sup>[159]</sup>  $[\alpha]_D^{20} = +29.5^\circ$  (c=2; 1M HCl))

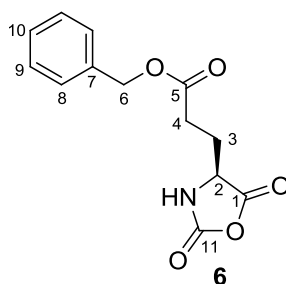
R<sub>f</sub> (CHCl<sub>3</sub>/MeOH/H<sub>2</sub>O : 5/5/1.5) = 0.57

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, D<sub>2</sub>O+DCl, 296K):  $\delta$  = 2.02–2.16 ppm (m, 3-H<sub>2</sub>), 2.45–2.53 (m, 4-H<sub>2</sub>), 3.94 (t, 2-H<sub>1</sub>), 4.99 (s, 6-H<sub>2</sub>), 7.19–7.33 (m, 8,9,10-H<sub>5</sub>) ppm.

<sup>3</sup>J<sub>2,3</sub> = 6.6 Hz

<sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, D<sub>2</sub>O+DCl, 296K):  $\delta$  = 24.7 (3-C), 29.5 (4-C), 51.8 (2-C), 67.2 (6-C), 128.3 (9-C), 128.6 (8-C), 128.8 (10-C), 135.3 (7-C), 171.2 (1-C), 173.9 (5-C) ppm.

### 7.2.2 Synthese von L-Glutaminsäure- $\gamma$ -benzylester-*N*-carboxyanhydrid **6**



Exp-Nr.: C-2, C-5, C-10, C-14, C-17, C-21, C-24, C-30, **C-33**

In Anlehnung an Lit.<sup>[130]</sup> werden 11,6 g L-Glutaminsäure- $\gamma$ -benzylester **7** (48.9 mmol, 1 Äq.) unter Argon in 116 mL THF<sub>abs.</sub> suspendiert und auf 40°C erhitzt. Anschließend werden 30,9 mL einer Phosgenlösung (20% in Toluol, 58.7 mmol, 1.2 Äq.) per Spritze zugegeben. Die Reaktionslösung wird für 5 h bei 40°C und 18h bei RT gerührt. Durch eine Kanüle mit Spritzenfilter (0.45 $\mu$ m Teflon) wird die klare Reaktionslösung in ca. 400 mL *n*-Hexan<sub>abs.</sub> überführt. Die weißen Kristalle werden inert abfiltriert, mit 50 mL *n*-Hexan<sub>abs.</sub> gewaschen und im HV getrocknet. Zum Aufreinigen wird das Produkt unter Argon in 10 mL/g THF<sub>abs.</sub> gelöst und mit 27 mL/g *n*-Hexan<sub>abs.</sub> langsam per Spritzenpumpe überschichtet. Das Produkt fällt über Nacht in feinen weißen Nadeln aus, wird inert abfiltriert mit *n*-Hexan<sub>abs.</sub> gewaschen und im HV getrocknet. Das Überschichten wird einmal wiederholt, wobei 6,5 g (51%, Lit.:<sup>[130]</sup>92% (ohne Überschichten)) des Produktes als weißer kristalliner Feststoff erhalten wird.

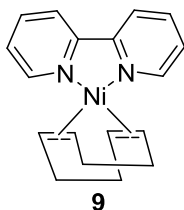
Smp.: 94°C (Lit.:<sup>[186]</sup> 91-93°C)

$[\alpha]_D^{25} = -14.5^\circ$  (c = 1; THF)

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 297 K):  $\delta$  = 2.19–2.04 ppm (m, 3<sup>A</sup>-H<sub>1</sub>), 2.30–2.21(m, 3<sup>B</sup>-H<sub>1</sub>), 2.57 (t, 4-H<sub>2</sub>), 4.38 (t, 2-H<sub>1</sub>), 5.12 (6-H<sub>2</sub>), 7.27–7.41 (m, 8,9,10-H<sub>5</sub>) ppm.

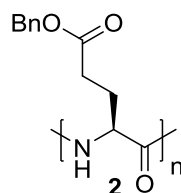
<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 297 K):  $\delta$  = 26.8 (3-C), 29.6 (4-C), 56.9 (2-C), 67.1 (6-C), 128.3 (9-C), 128.5 (8-C), 128.7 (10-C), 135.3 (7-C), 152.2 (11-C), 169.5 (1-C), 172.4 (5-C) ppm.

### 7.2.3 Synthese von 2,2'-Bipyridyl-Nickel(0)-cyclooctadien (Bipy)Ni(COD) **9**



In Anlehnung an Lit.<sup>[153]</sup> werden in der Glovebox 59,0 mg 2,2'-Bipyridin (0.37 mmol, 1 Äq.) in 5,9 mL THF<sub>abs.</sub> gelöst und zu 103 mg Ni(COD)<sub>2</sub> (0.37 mmol, 1 Äq.) gegeben. Die tiefviolette Lösung wird für 20 h gerührt und direkt in der Polymerisation eingesetzt.

#### 7.2.4 Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Synthese von Poly-γ-benzylester-L-glutamat 2 (AAV 1)



Exp.-Nr.: C-4, C-7, C-12, C-18, C-26, C-27, C-32

Ni-Initiator:

In Anlehnung an Lit.<sup>[152]</sup> wird in der Glovebox das NCA **6** in THF<sub>abs.</sub> (16 mL/g) gelöst. Unter Rühren bei RT wird eine Lösung von (Bipy)Ni(COD) **9** in THF<sub>abs.</sub> (29.4 mg/mL) per Spritze zugegeben. Die tiefviolette Lösung geht nach wenigen Sekunden in ein intensives Orange über. Die Reaktionslösung wird für 4d bei RT gerührt, wobei regelmäßig das entstehende CO<sub>2</sub> aus dem Reaktionskolben entfernt wird. Das Polymer wird durch Fällern aus 1 mM methanolischer HCl erhalten. Anschließend wird das Polymer abfiltriert und erneut aus THF/Methanol gefällt. Das Produkt wird als amorpher, weißer Feststoff erhalten.

HMDS **4** Initiator:

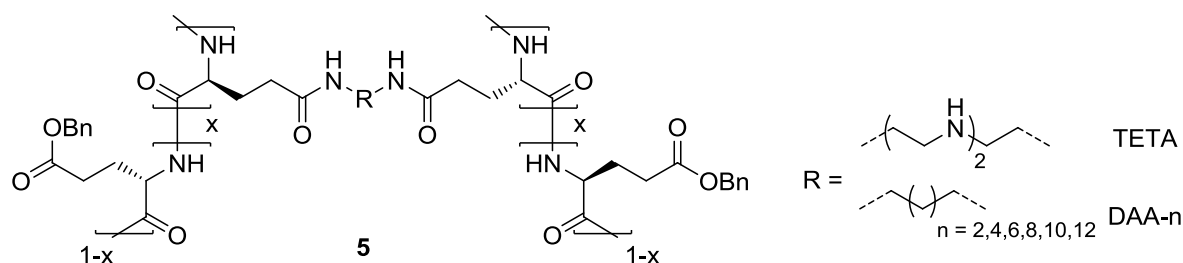
In Anlehnung an Lit.<sup>[150]</sup> wird in der Glovebox das NCA **6** in DMF<sub>abs.</sub> (20 mL/g) gelöst. Unter Rühren bei RT wird destilliertes HMDS **4** per Hamiltonspritze zugegeben. Die Reaktionslösung wird für 6d bei RT gerührt, wobei regelmäßig das entstehende CO<sub>2</sub> aus dem Reaktionskolben entfernt wird. Das Polymer wird durch Fällern aus 1 mM methanolischer HCl erhalten. Anschließend wird das Polymer abfiltriert und erneut aus THF/Methanol gefällt. Das Produkt wird als amorpher weißer Feststoff erhalten.

**Tabelle 7-1:** Synthese von Poly- $\gamma$ -benzylester-L-glutamat **2** nach AAV 1

Exp.-Nr.	Löse-mittel	Initiator	[M]/[I] <sup>a</sup>	n(NCA) [mmol]	c(NCA) [mol/l]	Ausbeute [%]	M <sub>n</sub> *10 <sup>3</sup> [g/mol]	M <sub>w</sub> *10 <sup>3</sup> [g/mol]	PDI
C-4	THF	(Bipy)Ni(COD) <b>9</b>	100/1	4.5	0.23	86	120	240	2.0
C-7	THF	(Bipy)Ni(COD) <b>9</b>	100/1	5.9	0.23	91	280 <sup>b</sup>	480 <sup>b</sup>	1.7
C-12	THF	(Bipy)Ni(COD) <b>9</b>	95/1	20.9	0.23	92	110	240	2.2
C-18	DMF	HMDS <b>4</b>	50/1	18.6	0.19	82	11	20	1.8
C-26	THF	(Bipy)Ni(COD) <b>9</b>	100/1	23.2	0.23	93	130	320	2.4
C-27	THF	(Bipy)Ni(COD) <b>9</b>	75/1	22.7	0.23	90	120	210	1.7
C-32	THF	(Bipy)Ni(COD) <b>9</b>	100/1	20.1	0.23	92	68	120	1.8

<sup>a</sup>Monomer/Initiator-Verhältnis, <sup>b</sup>GPC-Daten nicht eindeutig auswertbar.

### 7.2.5 Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Quervernetzung von Poly- $\gamma$ -benzylester-L-glutamat **5** (AAV 2)



Exp.-Nr.: B-1 bis B-116

Nach Lit.<sup>[160]</sup> werden 200-300 mg PBLG in ein Reaktionsgefäß (**1: Glasrohr** (Röhrchen wird vorher fünfmal mit DCM gespült, dann über Nacht mit (Me<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SiCl<sub>2</sub>/(Me<sub>3</sub>)<sub>3</sub>SiCl (50/50) befüllt und abschließend fünfmal mit DCM gespült), **2: Teflonrohr** mit Schraubdeckeln, **3: Teflonrohr in einem Glasrohr**) eingewogen. Vom QV (Diamin) wird eine Stammlösung in Dioxan<sub>abs.</sub> angesetzt und anschließend die entsprechende Menge per Spritze zum PBLG gegeben. Durch Zugabe von reinem Dioxan<sub>abs.</sub> wird die gewünschte Konzentration eingestellt. Das Reaktionsgefäß wird verschlossen, im Falle der beiden Glasrohre durch Abschmelzen, im Falle des Teflonrohres durch Festschrauben der beiden Kappen. Anschließend wird durch Erwärmen auf 40°C und mehrfaches Zentrifugieren per Handzentrifuge die Reaktionslösung homogenisiert. Die Reaktionsgefäße werden anschließend in einem Trockenschrank auf 55-80°C für 12-35 d temperiert.

Nach Beenden der Reaktion wird das Reaktionsgefäß geöffnet. Dies geschieht im Falle der Glasrohre entweder mit einer Schraubzwinge oder mit einer Kombination aus Nussknacker und Hammer. Das Quervernetzungsprodukt wird zunächst für 2 d in einem verschlossenen Gefäß mit reinem CHCl<sub>3</sub> gewaschen. Die Lösung wird anschließend graduell gegen eine

CHCl<sub>3</sub>/PE Mischung (50/50) ausgetauscht. Der Gehalt an PE wird im Laufe einer Woche von 50% auf 100% erhöht. Abschließend wird das Produkt bei 40°C im Trockenschrank von Lösemittelresten befreit.

**Tabelle 7-2:** Quervernetzung von PBLG nach AAV 2

B	PBLG [TMG-C-]	c(PBLG) [m%]	Rkt-Zeit [d]	Temp. [°C]	Diamin	c(QV) [mol%]	Rkt.-Gefäß	Ø-Rkt.-Gefäß [mm]	Synthese erfolgreich
1 <sup>a</sup>	<sup>b</sup>	8.3	12	65	TETA	2	1	5	nein
4 <sup>a</sup>	<sup>b</sup>	6.8	12	65	TETA	2	1	5	nein
5 <sup>a</sup>	<sup>b</sup>	14.7	12	65	TETA	2	1	5	nein
6 <sup>a</sup>	<sup>b</sup>	20	15	65	TETA	7	1	5	ja
7 <sup>a</sup>	<sup>b</sup>	25	14	65	TETA	10	1	5	ja
8 <sup>a</sup>	4	25	15	65	TETA	2	1	5	nein
9 <sup>a</sup>	4	25	15	65	TETA	4	1	5	ja
10 <sup>a</sup>	4	25	15	65	TETA	6	1	5	ja
11 <sup>a</sup>	4	25	13	65	TETA	8	1	5	ja
12	4	25	13	65	TETA	2	1	5	ja
13	4	25	13	65	TETA	4	1	5	ja
14	4	25	13	65	TETA	6	1	5	ja
15	4	25	13	65	TETA	8	1	5	ja
16	7	25	13	65	TETA	2	1	5	ja
17	7	25	13	65	TETA	3	1	5	ja
18	7	25	13	65	TETA	4	1	5	ja
19	7	25	13	65	TETA	5	1	5	ja
20	7	20	13	65	TETA	2	1	5	ja
21	12	15	35	65	TETA	2	1	5	ja
22	12	10	35	65	TETA	2.3	1	5	nein
23	12	5	35	65	TETA	2	1	5	nein
24	12	24	25	65	TETA	2	1	5	ja
25	12	24	25	65	TETA	3	1	5	ja
26	12	22	25	65	TETA	2	1	5	ja
27	12	22	25	65	TETA	3	1	5	ja
28	12	20	25	65	TETA	2	1	5	ja
29	12	20	25	65	TETA	3	1	5	ja
30	12	18	25	65	TETA	2	1	5	ja
31	12	18	25	65	TETA	3	1	5	ja
32	12	16	25	65	TETA	2	1	5	ja
33	12	16	25	65	TETA	3	1	5	ja
34	12	14	25	65	TETA	2	1	5	nein
35	12	14	25	65	TETA	3	1	5	ja



B	PBLG [TMG-C-]	c(PBLG) [m%]	Rkt-Zeit [d]	Temp. [°C]	Diamin	c(QV) [mol%]	Rkt.-Gefäß	Ø-Rkt.-Gefäß [mm]	Synthese erfolgreich
36	18	20	30	65	TETA	2	1	5	nein
37	18	20	30	65	TETA	3	1	5	nein
38	18	20	30	65	TETA	4	1	5	nein
39	18	20	30	65	TETA	5	1	5	nein
40	18	20	30	65	TETA	6	1	5	nein
41	18	16	30	65	TETA	2	1	5	nein
42	18	16	30	65	TETA	3	1	5	nein
43	18	16	30	65	TETA	4	1	5	nein
44	18	16	30	65	TETA	5	1	5	nein
45	18	16	30	65	TETA	6	1	5	nein
46	18	12	30	65	TETA	3	1	5	nein
47	18	12	30	65	TETA	4	1	5	nein
48	18	12	30	65	TETA	5	1	5	nein
49	18	12	30	65	TETA	6	1	5	nein
50 <sup>e</sup>	12	20	10	60	TETA	4	1	5	ja
51	12	20	10	60	TETA	4	1	5	ja
52	12	20	10	60	TETA	3	1	5	ja
53	12	15	30	55	TETA	2	1	5	ja
54	12	15	16	70	TETA	2	1	5	ja
55	12	15	16	70	TETA	2	1	5	ja
56	12	15	13	80	TETA	2	1	5	ja
57	Sigma <sup>c</sup>	15	16	70	TETA	2	1	5	ja
58	27	15	15	70	TETA	2	1	5	ja
59	27	15	15	70	TETA	2	1	6	ja
60	27	15	15	70	TETA	2	1	7	ja
61	27	15	11	70	TETA	2	1	8	ja (zu weich)
63	27	14	16	70	TETA	2	2	6	Nein
64	27	15	16	70	TETA	3	2	6	Nein
65	27	15	25	70	TETA	2	2	6	Nein
66	27	15	25	70	TETA	3	2	6	Nein
67	27	15	25	70	TETA	3	1	7	Ja
68	27	15	25	70	TETA	3	1	6	Ja
70	27	15	25	70	TETA	3	2	7	ja
71	27	15	25	70	TETA	2	3	6	ja
72	27	15	25	70	TETA	2	3	6	ja
73	27	15	25	70	TETA	4	3	6	ja
74	27	15	25	70	TETA	5	3	6	ja
75 <sup>d</sup>	27	15	32.5 h	75	TETA	2	3	6	ja
76	27	15	25	70	TETA	2	3	5	ja (zu weich)

B	PBLG [TMG-C-]	c(PBLG) [m%]	Rkt-Zeit [d]	Temp. [°C]	Diamin	c(QV) [mol%]	Rkt.-Gefäß	Ø-Rkt.-Gefäß [mm]	Synthese erfolgreich
77	26	15	25	70	EDA	2	3	5	nein
78	26	15	25	70	EDA	2	3	6	nein
79	26	15	25	70	DAB	2	3	5	nein
80	26	15	25	70	DAB	2	3	6	nein
81	26	15	25	70	DAH	2	3	5	nein
82	26	15	25	70	DAH	3	3	5	nein
83	26	15	25	70	DAH	2	3	6	nein
84	26	15	25	70	DAH	3	3	6	nein
85	26	15	25	70	DAO	2	3	5	nein
86	26	15	25	70	DAO	3	3	5	nein
87	26	15	25	70	DAO	2	3	6	nein
88	26	15	25	70	DAO	3	3	6	nein
89	26	15	25	70	DAD	2	3	5	nein
90	26	15	25	70	DAD	3	3	5	nein
91	26	15	25	70	DAD	2	3	6	nein
92	26	15	25	70	DAD	3	3	6	ja
93	26	15	25	70	DADD	3	3	5	ja (zu weich)
94	26	15	25	70	DADD	2	3	6	nein
95	26	15	20	70	DADD	3	3	6	ja
96	32	15	20	70	TETA	2	3	6	ja
97	32	15	20	70	TETA	2	3	6	ja
98	32	15	20	70	TETA	2	3	6	ja
99	32	15	20	70	TETA	2	3	6	ja
100	32	15	20	70	TETA	2	3	6	ja
101	32	15	20	70	TETA	2	3	6	ja
102	32	15	20	70	TETA	2	3	6	ja
103	32	15	20	70	TETA	2	3	6	ja
104	32	15	20	70	TETA	2	3	6	ja
105	32	15	20	70	TETA	2	3	6	ja
106	32	15	20	70	DAO	4	3	6	nein
107	32	14.3	20	70	DAO	5	3	6	ja
108	32	15	20	70	TETA	2	3	5	ja
109	32	15	20	70	TETA	2	3	5	ja
110	32	15	20	70	TETA	2	3	5	ja
111	32	15	20	70	TETA	2	3	5	ja
112	32	15	20	70	TETA	2	3	5	Ja
113	32	15	20	70	TETA	2	3	5	Ja
114	32	15	20	70	DAO	6	3	5	Ja
115	32	15	20	70	DAO	8	3	5	Ja

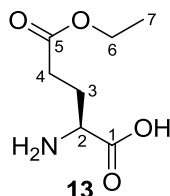
<sup>a</sup>Lösemittel CHCl<sub>3</sub>. <sup>b</sup>PBLG von Andreas Marx AM-8-38. <sup>c</sup>PBLG von Sigma Aldrich 30-70 kDa. <sup>d</sup>Reaktion in der Mikrowelle. <sup>e</sup>Reaktion im Magnetfeld.

## 7.2.6 Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Präparation anisotroper Proben für die NMR Spektroskopie auf der Basis von quervernetztem PBLG (AAV 3)

NMR Röhrchen der Firma Norell Typ XR-55-7 mit 5mm Durchmesser werden zunächst vorbehandelt. Hierzu wird das Röhrchen fünfmal mit DCM gespült, dann über Nacht mit (Me<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SiCl<sub>2</sub>/(Me<sub>3</sub>)<sub>3</sub>SiCl (50/50) befüllt und abschließend fünfmal mit DCM gespült. Die getrockneten Polymersticks des Quervernetzungsproduktes **5** werden im Röhrchen platziert und anschließend wird CDCl<sub>3</sub> zugegeben. Die Probe wird anschließend für 1-2 Monate im Trockenschrank bei 40°C gelagert.

## 7.3 SYNTHESE VON PELG

### 7.3.1 Synthese von L-Glutaminsäure-γ-ethylester **13**



Exp.-Nr.: E-1, E-3, E-12, E-14, **E-20**, E-24, E-26, E-27, E-39, E-40

Nach Lit.<sup>[159]</sup> werden 18,0 g L-Glutaminsäure (121 mmol, 1 Äq.) und 18,0 g Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> in 180 mL EtOH suspendiert. Anschließend werden 33,4 mL Tetrafluorborsäure-diethylether-Komplex (54% HBF<sub>4</sub> in Et<sub>2</sub>O, 242 mmol, 2 Äq.) per Spritze zugegeben und die Reaktionslösung für 21 h bei RT gerührt. Die Suspension wird über Celite filtriert. Das klare Filtrat wird mit 37,1 mL Et<sub>3</sub>N (266 mmol, 2.2 Äq.) versetzt und anschließend die milchige Suspension am Rotationsverdampfer eingengt (bis ein sehr zäher Brei erhalten wird), wobei die Wasserbadtemperatur unter 40°C gehalten wird. Die milchige Suspension wird in 900 mL EE/EtOH (80/20) aufgenommen und für 15 min. gerührt. Das Produkt wird abfiltriert und 4 Mal mit 50 mL EE/EtOH (80/20) gewaschen. Nach dem Trocknen im HV wird der feinpulverige weiße Feststoff aus 8 mL/g H<sub>2</sub>O/Aceton (2/3) umkristallisiert. Es werden 10,6 g (50%, Lit.:<sup>[159]</sup> 75%) eines weißen, feinen, blättchenartigen Feststoffes erhalten.

Smp.: 185°C (Lit.:<sup>[159]</sup> 195°C)

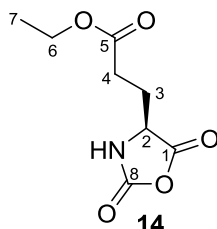
$[\alpha]_D^{20} = +31.8^\circ$  (c=2; 1M HCl) (Lit.:<sup>[159]</sup>  $[\alpha]_D^{20} = +32.1^\circ$  (c=2; 1M HCl))

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, D<sub>2</sub>O, 300K):  $\delta = 1.15$  (t, 7-H<sub>3</sub>), 2.06 (m, 3-H<sub>2</sub>), 2.46 (m, 4-H<sub>2</sub>), 3.67 (t, 2-H<sub>1</sub>), 4.07 (q, 6-H<sub>2</sub>) ppm.

$^3J_{6,7} = 7.2 \text{ Hz.}$

$^{13}\text{C-NMR}$  (75 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ , 300K):  $\delta = 13.2$  (7-C), 25.4 (3-C), 30.0 (4-C), 53.9 (2-C), 61.9 (6-C), 173.9 (1-C), 174.9 (5-C) ppm.

### 7.3.2 Synthese von L-Glutaminsäure- $\gamma$ -ethylester-*N*-carboxyanhydrid **14**



Exp.-Nr.: E-2, E-11, E-13, E-15, E-21, E-25, E-29, E-32, E-41 bis E-45

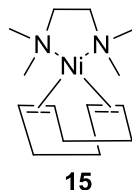
In Anlehnung an Lit.<sup>[130]</sup> werden 6,7 g L-Glutaminsäure- $\gamma$ -ethylester **13** (38.3 mmol, 1 Äq.) unter Argon in 60 mL  $\text{THF}_{\text{abs.}}$  suspendiert und auf 40°C erhitzt. Anschließend werden 24,2 mL einer Phosgenlösung (20% in Toluol, 46.0 mmol, 1.2 Äq.) per Spritze zugegeben. Die Reaktionslösung wird für 2 h bei 40°C und 18h bei RT gerührt. Durch eine Kanüle mit Spritzenfilter (0.45 $\mu\text{m}$  Teflon) wird die klare Reaktionslösung in ca. 300 mL  $n\text{-Hexan}_{\text{abs.}}$  überführt. Die trübe Lösung für 2h bei -28°C gelagert und anschließend die weißen Kristalle inert abfiltriert mit 120 mL  $n\text{-Hexan}_{\text{abs.}}$  gewaschen und im HV getrocknet. Zum Aufreinigen wird das Produkt unter Argon in 8 mL/g  $\text{THF}_{\text{abs.}}$  gelöst und mit 30 mL/g  $n\text{-Hexan}_{\text{abs.}}$  langsam per Spritzenpumpe überschichtet. Das Produkt ölt zunächst aus und fällt dann über 2 d in feinen weißen Nadeln aus. Dieses wird inert abfiltriert, mit  $n\text{-Hexan}_{\text{abs.}}$  gewaschen und im HV getrocknet. Das Überschichten wird einmal wiederholt, wobei das Produkt in 8 mL/g  $\text{THF}_{\text{abs.}}$  gelöst und mit 30 mL/g  $n\text{-Hexan}_{\text{abs.}}$  überschichtet wird. Es werden 2,83 g (37%, Lit.:<sup>[130]</sup> 88% (ohne Überschichten)) des Produktes als weißer kristalliner Feststoff erhalten.

$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 300K):  $\delta = 1.21$  (t, 7- $\text{H}_3$ ), 2.06 (m, 3<sup>A</sup>- $\text{H}_1$ ), 2.20 (m, 3<sup>B</sup>- $\text{H}_1$ ), 2.48 („t“, 4- $\text{H}_2$ ), 4.10 (q, 6- $\text{H}_2$ ), 4.35 („t“, 2- $\text{H}_1$ ), 6.60 (s, NH) ppm.

$^3J_{6,7} = 7.1 \text{ Hz.}$

$^{13}\text{C-NMR}$  (75 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ , 300K):  $\delta = 14.1$  (7-C), 26.9 (3-C), 29.9 (4-C), 57.1 (2-C), 61.3 (6-C), 151.9 (8-C), 169.4 (1-C), 172.6 (5-C) ppm.

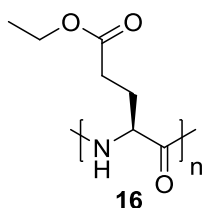
### 7.3.3 Synthese von *N,N,N',N'*-Tetramethylethan-1,2-diamin-Nickel(0)-cyclooctadien (Tmeda)Ni(COD) **15**



Exp.-Nr.: C-39, C-23, C-6, E-4, E-16, E-22, E-30, E-36, E-46

In Anlehnung an Lit.<sup>[154]</sup> werden in der Glovebox 158 mg Ni(COD)<sub>2</sub> (0.57 mmol, 1 Äq.) in 15,8 mL THF<sub>abs.</sub> gelöst und direkt 88,0 µL *N,N,N',N'*-Tetramethyl-ethylendiamin (über CaH<sub>2</sub> getrocknet, anschließend auf 4Å Molsieb destilliert und entgast, 0.57 mmol, 1 Äq.) per Hamiltonspritze zugegeben. Die gelbe Lösung wird für 15 min. gerührt und direkt in der Polymerisation eingesetzt.

### 7.3.4 Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Synthese von Poly-γ-ethylester-L-glutamat **16** (AAV 4)



In Anlehnung an Lit.<sup>[154]</sup> wird in der Glovebox das NCA **14** in THF<sub>abs.</sub> (50 mL/g) gelöst. Unter Rühren bei RT wird eine Lösung von (Tmeda)Ni(COD) **15** in THF<sub>abs.</sub> (10.3 mg/mL) per Spritze zugegeben. Die leicht gelbe Reaktionslösung wird für 6d bei RT gerührt, wobei regelmäßig das entstehende CO<sub>2</sub> aus dem Reaktionskolben entfernt wird. Das Polymer wird durch Fällern aus 1 mM methanolischer HCl erhalten. Hierbei wird die Methanollösung stark gerührt. Anschließend wird das Polymer abfiltriert und erneut aus THF/Methanol gefällt. Das Produkt wird als amorpher, weißer Feststoff erhalten.

**Tabelle 7-3:** Synthese von Poly- $\gamma$ -ethylester-L-glutamat **16** nach AAV 4

Exp.-Nr.	Lösungsmittel	Initiator	[M]/[I] <sup>a</sup>	NCA Exp.-Nr.	n(NCA) [mmol]	c(NCA) [mol/l]	Ausbeute [%]
E-5	THF	(Tmeda)Ni(COD) <b>15</b>	100/1	E-4	3.1	0.1	67
E-6	THF	(Tmeda)Ni(COD) <b>15</b>	50/1	E-4	3.1	0.1	81
E-7	DMF	(Tmeda)Ni(COD) <b>15</b>	100/1	E-4	2.1	0.1	75 <sup>d</sup>
E-8	DMF	(Tmeda)Ni(COD) <b>15</b>	50/1	E-4	2.1	0.1	67 <sup>d</sup>
E-9	DCM	(Tmeda)Ni(COD) <b>15</b>	100/1	E-4	1.9	0.1	0
E-10	DCM	(Tmeda)Ni(COD) <b>15</b>	50/1	E-4	1.9	0.1	0
E-17	THF	(Tmeda)Ni(COD) <b>15</b>	200/1	E-15	3.4	0.1	0 <sup>b</sup>
E-18	THF	(Tmeda)Ni(COD) <b>15</b>	150/1	E-15	3.4	0.1	0 <sup>b</sup>
E-19	THF	(Tmeda)Ni(COD) <b>15</b>	25/1	E-15	3.4	0.1	67 <sup>b,d</sup>
E-23	THF	(Tmeda)Ni(COD) <b>15</b>	150/1	E-21 <sup>c</sup>	23.4	0.1	0 <sup>b</sup>
E-31	THF	(Tmeda)Ni(COD) <b>15</b>	100/1	E-29	10.2	0.1	68 <sup>b,d</sup>
E-34	THF	NEt <sub>3</sub>	60/1	E-32 <sup>c</sup>	22.4	0.19	49 <sup>d</sup>
E-37	THF	(Tmeda)Ni(COD) <b>15</b>	100/1	E-35 <sup>e</sup>	17.6	0.1	0
E-38	THF	(Tmeda)Ni(COD) <b>15</b>	150/1	E-35 <sup>e</sup>	8.6	0.1	0
E-47	THF	(Tmeda)Ni(COD) <b>15</b>	100/1	E-45 <sup>c</sup>	14.9	0.1	0
E-48	THF	(Tmeda)Ni(COD) <b>15</b>	150/1	E-45 <sup>c</sup>	13.9	0.1	0

<sup>a</sup>Monomer/Initiator-Verhältnis. <sup>b</sup>Vermutlich Verunreinigungen in der Glovebox. <sup>c</sup>NCA vermutlich teilweise während der Aufreinigung zersetzt. <sup>d</sup>Fällt sehr fein aus MeOH aus, vermutlich kurze Polymerketten. <sup>e</sup>NCA nur einfach umkristallisiert.

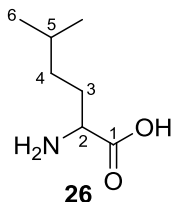
Aufgrund der schlechten Löslichkeit der Polymere konnte mit dem bestehenden GPC-System noch keine Bestimmung der Molmassen realisiert werden.

### 7.3.5 Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Präparation anisotroper Proben für die NMR Spektroskopie auf der Basis von lyotrop flüssigkristallinem PELG (AAV 5)

In ein NMR Röhrchen der Firma Norell Typ XR-55-7 mit 5mm Durchmesser werden etwa 60 mg PELG eingewogen. Nach Zugabe einer DMSO-*d*<sub>6</sub> Kapillare wird CDCl<sub>3</sub> per Spritze zugegeben. Anschließend wird das Röhrchen mit einem Gummistopfen verschlossen und die Polymerlösung mittels Handzentrifuge homogenisiert. Die Stabilität der flüssigkristallinen Phase wird über ein <sup>2</sup>H NMR Experiment überprüft. Anschließend werden 30-40 mg Analyt zugegeben und die Probe erneut homogenisiert.

## 7.4 SYNTHESE VON HOMOPOLY-( $\alpha$ -ALKYL)-PEPTIDEN

### 7.4.1 Synthese von $\alpha$ -Amino-5-methyl-hexansäure **26**



Exp.-Nr.: HF-1

Nach Lit<sup>[172]</sup>, werden in einen 250 mL Zweihalskolben 7,61 g Natriumethanolat (112 mmol, 1 Äq.) in 85 mL EtOH<sub>abs.</sub> gelöst und anschließend 24,3 g Diethylacetamidomalonat (112 mmol, 1 Äq.) und 18,7 mL 1-Brom-3-Methylbutan (150 mmol, 1,34 Äq.) hinzugefügt. Die Reaktionslösung wird unter Feuchtigkeitsausschluss für 24 h zum Rückfluss erhitzt. Nach dem Abkühlen auf RT wird die bräunliche Lösung auf 200 mL Eis/Wasser gegossen. Anschließend wird das EtOH am Rotationsverdampfer entfernt und die Lösung mit Et<sub>2</sub>O extrahiert (3x100 mL). Am Rotationsverdampfer wird Et<sub>2</sub>O entfernt und der braune viskose Rückstand mit einem Gemisch aus 180 mL HCl<sub>konz.</sub> und 20 mL DMF aufgenommen. Die klare gelbe Lösung wird für 20 h refluxiert. Nach dem Abkühlen auf RT wird der beigen Suspension 250 mL EtOH/H<sub>2</sub>O (3/1) zugegeben und die Reaktionsmischung mit 125 mL 32%iger wässriger NH<sub>3</sub>-Lösung neutralisiert. Das Produkt **26** fällt im Eisbad als feiner, weißer Feststoff aus. Dieser wird abgesaugt und im Hochvakuum getrocknet. Es werden 7,30 g (45%) des Produktes erhalten.

Smp.: 284°C (Lit.:<sup>[187]</sup> 267°C)

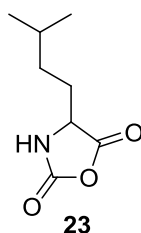
IR (KBr):  $\nu$  = 3162, 2965, 2476, 2156, 1622, 1590, 1502, 1452, 1414, 1353, 1318, 1267, 1286, 1213, 1172, 1126, 1061, 1028, 972, 864, 793, 756, 678, 547, 460, 415 cm<sup>-1</sup>.

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, D<sub>2</sub>O, 300 K):  $\delta$  = 0.80 (d, 6-H<sub>6</sub>), 1.20 (m, 4-H<sub>2</sub>), 1.49 (m, 2-H<sub>1</sub>), 1.86 (m, 3-H<sub>2</sub>), 3.99 (t, 2-H<sub>1</sub>) ppm.

<sup>3</sup>J<sub>5,6</sub> = 6.6 Hz.

<sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, D<sub>2</sub>O, 300 K):  $\delta$  = 21.4 (C-6), 27.0 (C-5), 27.6 (C-4), 32.9 (C-3), 53.0 (C-2), 172.1 (C-1) ppm.

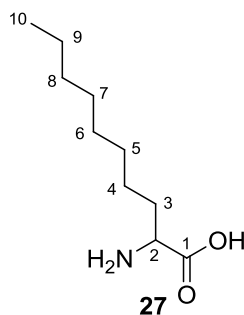
#### 7.4.2 Synthese von $\alpha$ -Amino-5-methylhexansäure-*N*-carboxyanhydrid **23**



Exp.-Nr.: HF-3

In Anlehnung an Lit.<sup>[130]</sup> werden 2,0 g  $\alpha$ -Amino-5-methyl-hexansäure **26** (13.8 mmol, 1 Äq.) unter Argon in 20 mL THF<sub>abs.</sub> suspendiert und auf 40°C erhitzt. Anschließend werden 8,7 mL einer Phosgenlösung (20% in Toluol, 16.5 mmol, 1.2 Äq.) per Spritze zugegeben. Die Reaktionslösung wird für 6 h bei 40°C und 16h bei RT gerührt. Anschließend wird die trübe Reaktionslösung bis zur Trockene eingengt und der Rückstand unter Argon in 6 mL THF<sub>abs.</sub> gelöst. Per Spritze wird die trübe Lösung in 180 mL *n*-Hexan<sub>abs.</sub> überführt. Das Produkt fällt langsam als feine, weiße Blättchen aus, wird inert abfiltriert, mit 50 mL *n*-Hexan<sub>abs.</sub> gewaschen und im HV getrocknet. Das Produkt wird nicht weiter aufgereinigt. Es werden 1,47 g (62%) des Produktes als weißer Feststoff erhalten. Aufgrund der Instabilität des Produktes wurde dieses ohne weitere Charakterisierung in der folgenden Polymerisation eingesetzt.

#### 7.4.3 Synthese von $\alpha$ -Aminodecansäure **27**



Exp.-Nr.: G-1

Nach Lit.<sup>[172]</sup> werden in einen 250 mL Zweihalskolben 2,50 g Natrium (104 mmol, 0.93 Äq.) in 85 mL EtOH<sub>abs.</sub> gelöst und anschließend 24,3 g Diethylacetamidomalonat (112 mmol, 1 Äq.) und 26,0 mL 1-Bromooctan (150 mmol, 1.34 Äq.) hinzugefügt. Die Reaktionslösung wird unter Feuchtigkeitsausschluss für 24 h zum Rückfluss erhitzt. Nach dem Abkühlen auf RT wird die gelbliche Suspension auf 200 mL Eis/Wasser gegossen. Anschließend wird der orange Feststoff abfiltriert, mit kaltem Wasser gewaschen und mit einem Gemisch aus 180 mL HCl<sub>konz.</sub> und 20 mL DMF aufgenommen. Die klare, orange Lösung wird für 24 h refluxiert. Nachdem Abkühlen auf RT wird der beigen Suspension 250 mL EtOH/H<sub>2</sub>O (3/1) zugegeben



und die Reaktionsmischung mit 75 mL 32%iger wässriger NH<sub>3</sub>-Lösung neutralisiert wobei das Produkt **27** als feiner beiger Feststoff ausfällt. Dieser wird abgesaugt, mit 250 mL EtOH/H<sub>2</sub>O (3/1) gewaschen und im Hochvakuum getrocknet. Es werden 10,8 g (52%, Lit.:<sup>[172]</sup> 85%) des Produktes als feiner, weißer blättchenartiger Feststoff erhalten.

Smp.: 265°C (Lit.:<sup>[188]</sup> 264°C)

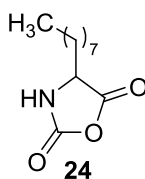
IR (KBr):  $\nu$  = 2920, 2851, 2103, 1660, 1583, 1514, 1470, 1413, 1352, 1339, 1307, 1272, 1240, 1208, 1161, 1126, 1088, 930, 889, 849, 775, 746, 721, 700, 562, 487, 438 cm<sup>-1</sup>.

<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, D<sub>3</sub>COD/KOD, 300 K):  $\delta$  = 0.90 (t, 10-H<sub>3</sub>), 1.23-1.48 (m, 4-9-H<sub>12</sub>), 1.54 (m, 3-H<sub>1</sub>), 1.69 (m, 3-H<sub>1</sub>), 3.20 (dd, 2-H<sub>1</sub>) ppm.

<sup>3</sup>J<sub>9,10</sub> = 7.0 Hz

<sup>13</sup>C-NMR (125 MHz, D<sub>3</sub>COD/KOD, 300 K):  $\delta$  = 14.5 (C-10), 23.7, 27.1, 30.4, 30.7, 30.9, 33.0 (C-4-9), 37.0 (C-3), 57.8 (C-2), 183.4 (C-1) ppm.

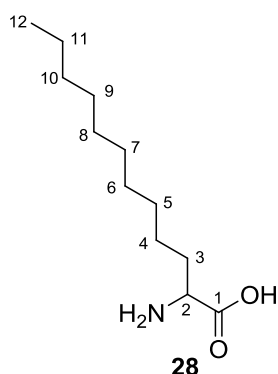
#### 7.4.4 Synthese von $\alpha$ -Aminodecansäure-*N*-carboxyanhydrid **24**



Exp.-Nr.: HF-6

In Anlehnung an Lit.<sup>[130]</sup> werden 2,50 g  $\alpha$ -Aminodecansäure **27** (13.3 mmol, 1 Äq.) unter Argon in 25 mL THF<sub>abs.</sub> suspendiert und auf 40°C erhitzt. Anschließend werden 8,50 mL einer Phosgenlösung (20% in Toluol, 16.0 mmol, 1.2 Äq.) per Spritze zugegeben. Die Reaktionslösung wird für 4,5 h bei 40°C und 18h bei RT gerührt. Anschließend wird die leicht trübe Reaktionslösung bis zur Trockene eingeeengt, der Rückstand unter Argon in 12 mL THF<sub>abs.</sub> aufgenommen und per Spritze mit Spritzenfilter (0.45  $\mu$ m, Teflon) in ca. 250 mL *n*-Hexan<sub>abs.</sub> überführt. Die feinen, weißen Kristalle werden inert abfiltriert mit 30 mL *n*-Hexan<sub>abs.</sub> gewaschen und im HV getrocknet. Dabei werden 2,13 g (75%) des Produktes als weißer kristalliner Feststoff erhalten wird. Aufgrund der Instabilität des Produktes wurde dieses ohne weitere Charakterisierung in der folgenden Polymerisation eingesetzt.

#### 7.4.5 Synthese von $\alpha$ -Aminododecansäure **28**



Exp.-Nr.: G-4

Nach Lit.<sup>[172]</sup> werden in einen 500 mL Zweihalskolben 9,54 g Natriumethanolat (140 mmol, 1 Äq.) in 110 mL EtOH<sub>abs.</sub> gelöst und anschließend 30,4 g Diethylacetamidomalonat (140 mmol, 1 Äq.) und 39,1 mL 1-Bromodecan (189 mmol, 1.35 Äq.) hinzugefügt. Die Reaktionslösung wird unter Feuchtigkeitsausschluss für 22 h zum Rückfluss erhitzt. Nach dem Abkühlen auf RT wird die Reaktionslösung auf 220 mL Eis/Wasser gegossen. Anschließend wird die organische Phase abgetrennt und die wässrige Phase mit Et<sub>2</sub>O extrahiert (3x100 mL). Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Es werden etwa 40,0 g des alkylierten Amidomalonsäureesters als Rohprodukt erhalten.

Der Rückstand wird mit einem Gemisch aus 225 mL HCl<sub>konz.</sub> und 30 mL DMF aufgenommen und die Lösung für 22 h refluxiert. Nach dem Abkühlen auf RT wird die Suspension auf 250 mL EtOH/H<sub>2</sub>O (3/1) gegossen und mit 32%iger wässriger NH<sub>3</sub>-Lösung neutralisiert, wobei das Produkt **28** als feiner Feststoff ausfällt. Dieser wird abgesaugt, mit 250 mL EtOH/H<sub>2</sub>O (3/1) gewaschen und im Hochvakuum getrocknet. Es werden 24,5 g (81%, Lit.<sup>[172]</sup> 89%) des Produktes als feiner weißer Feststoff erhalten.

Smp.: 250°C (Zersetzung) (Lit.<sup>[189]</sup> 252-254°C Zersetzung)

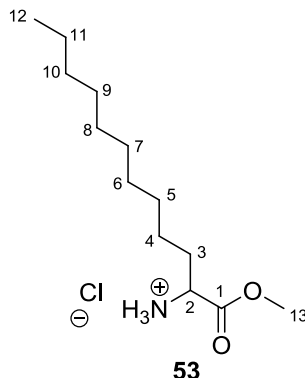
IR (KBr):  $\nu$  = 2921, 2851, 2108, 1661, 1584, 1512, 1469, 1416, 1350, 1310, 1288, 1254, 1228, 1162, 1094, 914, 879, 794, 721, 701, 563, 481, 442 cm<sup>-1</sup>.

<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, D<sub>3</sub>COD/KOD, 300 K):  $\delta$  = 0.89 (t, 12-H<sub>3</sub>), 1.19-1.46 (m, 4-11-H<sub>18</sub>), 1.52 (m, 3<sup>A</sup>-H<sub>1</sub>), 1.68 (m, 3<sup>B</sup>-H<sub>1</sub>), 3.20 (dd, 2-H<sub>1</sub>) ppm.

<sup>3</sup>J<sub>11,12</sub> = 6.9 Hz

$^{13}\text{C}$ -NMR (125 MHz,  $\text{D}_3\text{COD/KOD}$ , 300 K):  $\delta$  = 14.7 (C-12), 23.7 (C-11), 27.2 (C-4), 30.4, 30.7, 30.7, 30.8, 31.0, (C-5-9), 33.1 (C-10), 37.2 (C-3), 57.9 (C-2), 183.6 (C-1) ppm.

#### 7.4.6 Synthese von $\alpha$ -Aminododecansäure-methylester Hydrochlorid **53**



Exp.-Nr.: G-5

Nach Lit.<sup>[172]</sup> werden 19,2 mL (220 mmol, 9.9 Äq.) Thionylchlorid vorsichtig zu 110 mL MeOH getropft. Anschließend werden 5,0 g (23.2 mmol, 1 Äq.)  $\alpha$ -Aminododecansäure **28** zugegeben und 22 h zum Rückfluss erhitzt. Das Lösungsmittel wird i. Vak. entfernt und die entstandenen Kristalle i. Vak. getrocknet. Zur Reinigung wird das Rohprodukt in 8 mL MeOH gelöst und mit dem gleichen Volumen an  $\text{Et}_2\text{O}$  überschichtet, wobei farblose Kristalle ausfallen. Diese werden im HV getrocknet und 3,59 g (58 %, Lit.:<sup>[172]</sup> 89%) des Produktes **53** erhalten.

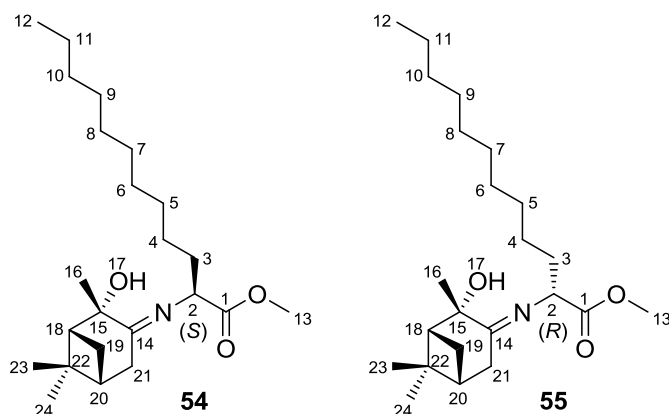
Smp.: 95°C (Lit.:<sup>[172]</sup> 100-104°C)

$^1\text{H}$ -NMR (500 MHz, DMSO, 300 K):  $\delta$  = 0.85 (t, 12- $\text{H}_3$ ), 1.19-1.45 (m, 4-11- $\text{H}_{16}$ ), 1.79 (m, 3- $\text{H}_2$ ), 3.72 (s, 13- $\text{H}_3$ ), 3.92 (t, 2- $\text{H}_1$ ), 8.75 (s, br,  $\text{NH}_3$ ) ppm.

$^3\text{J}_{11,12}$  = 6.7 Hz

$^{13}\text{C}$ -NMR (125 MHz, DMSO, 300 K):  $\delta$  = 13.8 (C-12), 22.0 (C-11), 24.1 (C-4), 28.4, 28.6, 28.6, 28.8, 28.9, (C-5-9), 29.8 (C-3), 31.2 (C-10), 51.9 (C-2), 52.6 (C-13), 169.9 (C-1) ppm.

#### 7.4.7 Synthese von 2-(15*S*,18*S*,20*S*)-(-)-Hydroxypinanimin-2-(*S*)-dodecansäure-methylester **54** und 2-(15*S*,18*S*,20*S*)-(-)-Hydroxypinanimin-2-(*R*)-dodecansäure-methylester **55**



Exp.-Nr.: G-6

Nach Lit.<sup>[172]</sup> werden 2,47 g (9.30 mmol, 1 Äq)  $\alpha$ -Aminododecansäure-methylester Hydrochlorid **53**, 2,0 g (9,3 mmol, 1 Äq) (1*S*,2*S*,5*S*)-(-)-2-Hydroxypinan-3-on und 1,35 mL (9.30 mmol, 1 Äq) *N*-Methylmorpholin in 100 mL Toluol<sub>abs.</sub> gelöst. Anschließend werden 5 Tropfen BF<sub>3</sub>·Et<sub>2</sub>O zugegeben und 18 h zum Rückfluss erhitzt. Das Lösungsmittel wird i. Vak. entfernt und der Rückstand in 100 mL EE aufgenommen. Dieser wird mit Wasser und ges. NaCl-Lösung gewaschen, über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel i. Vak. entfernt.

Die Diastereomere **54** und **55** werden mittels Säulenchromatographie über Kieselgel (Eluent: PE/EE : 6/4) getrennt.

**54**: (*S*)

Ausbeute: 0.49 g (15 %)

R<sub>f</sub> (PE/EE : 6/4) = 0.6

<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 300 K):  $\delta$  = 0.80 (m, 12,23-H<sub>6</sub>), 1.10-1.35 (m, 4-11-H<sub>18</sub>), 1.43 (s, 24-H<sub>3</sub>), 1.47 (d, 16-H<sub>3</sub>), 1.95 (m, 3-H<sub>2</sub>), 2.41-2.49 (m, 18,19,20-H<sub>4</sub>), 2.56 (m, 21-H<sub>2</sub>), 3.63 (s, 13-H<sub>3</sub>), 4.10 (dd, 2-H<sub>1</sub>) ppm.

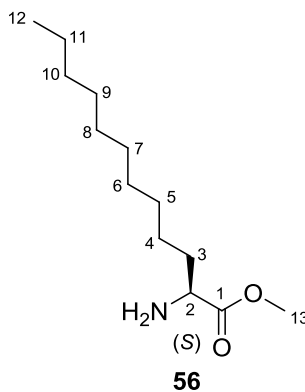
**55**: (*R*)

Ausbeute: 1.11g (32 %)

R<sub>f</sub> (PE/EE : 6/4) = 0.48

$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 300 K):  $\delta$  = 0.80 (m, 12,23- $\text{H}_6$ ), 1.14-1.35 (m, 4-11- $\text{H}_{18}$ ), 1.42 (s, 24- $\text{H}_3$ ), 1.65 (d, 16- $\text{H}_3$ ), 2.04 (m, 3- $\text{H}_2$ ), 2.33-2.41 (m, 18,19,20- $\text{H}_4$ ), 2.55 (m, 21- $\text{H}_2$ ), 3.64 (s, 13- $\text{H}_3$ ), 4.15 (dd, 2- $\text{H}_1$ ) ppm.

#### 7.4.8 Synthese von (*S*)- $\alpha$ -Aminododecansäure-methylester **56**



Exp.-Nr.: G-7 (*R*), **G-8 (*S*)**

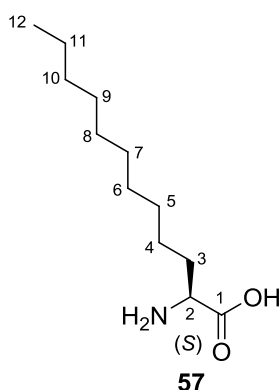
Nach Lit<sup>[172]</sup> werden 0,48 g des Imins **54** (1.01 mmol, 1 Äq.) in 1,5 mL MeOH suspendiert und mit 4,40 mL einer 0,5 M Hydroxylaminhydrochlorid-Lösung (in MeOH/ $\text{H}_2\text{O}$  70/30) (2.16 mmol, 1.7 Äq.) versetzt. Das Gemisch wird 18 h bei Raumtemperatur gerührt, wobei die Lösung aufklart. Das Lösungsmittel wird i. Vak. entfernt und der Rückstand in 25 mL  $\text{CHCl}_3$  aufgenommen. Die organische Phase wird mit 0,1 M HCl, 0,5 M wässriger  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung, Wasser und ges. NaCl-Lösung gewaschen, über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet und das Lösungsmittel i. Vak. entfernt. Das Rohprodukt wird mittels Säulenchromatographie über Kieselgel (Eluent: EE) gereinigt. Es werden 150 mg (51%) des Produktes als weißer Feststoff erhalten.

$R_f$  (EE) = 0.21

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 300 K):  $\delta$  = 0.86 (t, 12- $\text{H}_3$ ), 1.20-1.75 (m, 4-11- $\text{H}_{18}$ ), 3.41 (dd, 2- $\text{H}_1$ ), 3.68 (s, 13- $\text{H}_3$ ) ppm.

$^3J_{11,12}$  = 6.5 Hz

#### 7.4.9 Synthese von (S)- $\alpha$ -Aminododecansäure 57



Exp.-Nr.: G-9 (*R*), **G-10 (*S*)**

0,15 g (0.65 mmol, 1 Äq.) des Aminosäuremethylesters **56** werden in 4 mL MeOH suspendiert, mit 1,2 mL einer wässrigen 1 M Natronlauge (1.50 mmol, 1.7 Äq.) versetzt und 18 h bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wird mit 1 M HCl neutralisiert und die ausgefallene Aminosäure mit Wasser, MeOH und Et<sub>2</sub>O gewaschen und i. Vak getrocknet. Es werden 138 mg (98%) des Produktes als weißer Feststoff erhalten.

$[\alpha]_D^{20} = +16.0^\circ$  ( $c = 0.4$ ; AcOH) (Lit.:<sup>[190]</sup>  $[\alpha]_D^{22} = -20.5^\circ$  ( $c = 1$ ; AcOH) Für (*R*)- $\alpha$ -Aminododecansäure)

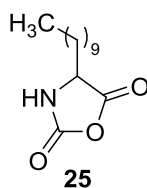
Smp.: 220°C (Zersetzung) (Lit.:<sup>[190]</sup> 220°C)

<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, D<sub>3</sub>COD/KOD, 300 K):  $\delta = 0.88$  (t, 12-H<sub>3</sub>), 1.20-1.45 (m, 4-11-H<sub>18</sub>), 1.52 (m, 3<sup>A</sup>-H<sub>1</sub>), 1.68 (m, 3<sup>B</sup>-H<sub>1</sub>), 3.20 (dd, 2-H<sub>1</sub>) ppm.

<sup>3</sup>J<sub>11,12</sub> = 6.7 Hz

<sup>13</sup>C-NMR (125 MHz, D<sub>3</sub>COD/KOD, 300 K):  $\delta = 14.6$  (C-12), 23.7 (C-11), 27.2 (C-4), 30.4, 30.7, 30.7, 30.8, 30.9, (C-5-9), 33.0 (C-10), 37.1 (C-3), 57.9 (C-2), 183.5 (C-1) ppm.

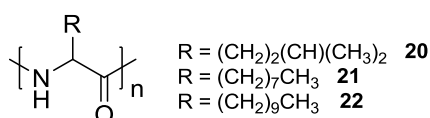
#### 7.4.10 Synthese von $\alpha$ -Aminododecansäure-N-carboxyanhydrid 25



Exp.-Nr.: HF-11

In Anlehnung an Lit.<sup>[130]</sup> werden 3,00 g  $\alpha$ -Aminododekansäure **28** (13.9 mmol, 1 Äq.) unter Argon in 30 mL THF<sub>abs.</sub> suspendiert und auf 40°C erhitzt. Anschließend werden 8,80 mL einer Phosgenlösung (20% in Toluol, 16.7 mmol, 1.2 Äq.) per Spritze zugegeben. Die Reaktionslösung wird für 5 h bei 40°C und 18h bei RT gerührt. Anschließend wird die trübe Reaktionslösung bis zur Trockene eingengt, der Rückstand unter Argon in 15 mL THF<sub>abs.</sub> aufgenommen und per Spritze mit Spritzenfilter (0.45 $\mu$ m, Teflon) in 300 mL *n*-Hexan<sub>abs.</sub> überführt. Das Produkt fällt als voluminöser weißer Feststoff aus und wird inert abfiltriert, mit 30 mL *n*-Hexan<sub>abs.</sub> gewaschen und im HV getrocknet, wobei 2,30 g (68%) des Produktes als weißer kristalliner Feststoff erhalten wird. Das Produkt wird ohne weitere Aufreinigung in die Polymerisation eingesetzt.

#### 7.4.11 Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Synthese von Homopoly-( $\alpha$ -alkyl)-peptiden (AAV 6)



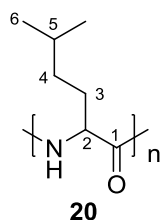
In Anlehnung an Lit.<sup>[150, 153]</sup> wird das NCA unter Argon in trockenem Lösemittel gelöst. Unter Rühren bei RT wird der Initiator per Spritze zugegeben. Die Reaktionslösung wird bei RT gerührt, wobei regelmäßig das entstehende CO<sub>2</sub> aus dem Reaktionskolben entfernt wird. Falls die Reaktionslösung nach 1-2 d noch nicht merklich viskos geworden ist, wird ein weiteres mal Initiator zugegeben. Die Reaktionslösung wird für 5-11 d bei RT gerührt. Das Polymer wird durch Fällern aus 1 mM methanolischer HCl erhalten. Anschließend wird das Polymer abfiltriert und im HV getrocknet. Das Produkt wird als amorpher weißer/beiger Feststoff erhalten.

**Tabelle 7-4:** Synthese von Homopoly-( $\alpha$ -alkyl)-peptiden nach AAV 6

Exp.-Nr.	NCA	Lösungsmittel	Initiator	[M]/[I] <sup>a</sup>	NCA Exp.-Nr.	n(NCA) [mmol]	c(NCA) [mol/l]	Rkt-Dauer [d]	Ausbeute [%]
HF-4	23	THF	HMDS <b>4</b>	40/1	HF-3 <sup>f</sup>	4.7	0.12	6	11 <sup>b</sup>
HF-5	23	Toluol	HMDS <b>4</b>	40/1	HF-3 <sup>f</sup>	3.9	0.12	6	82
HF-7 <sup>c</sup>	24	Toluol/THF (10/1)	HMDS <b>4</b>	25/1	HF-6 <sup>f</sup>	5.1	0.09	10	70
HF-8 <sup>c</sup>	24	THF	HMDS <b>4</b>	25/1	HF-6 <sup>f</sup>	4.8	0.14	10	53 <sup>b</sup>
HF-12	25	Toluol/THF (10/1.5)	HMDS <b>4</b>	25/1	HF-11 <sup>f</sup>	2.1	0.09	5	65
HF-13	25	Toluol/THF (10/1.5)	NEt <sub>3</sub>	25/1	HF-11 <sup>f</sup>	3.0	0.09	5	77
HF-14	25	THF	HMDS <b>4</b>	33/1	HF-11 <sup>f</sup>	2.5	0.1	11	40 <sup>b</sup>
HF-15 <sup>c</sup>	25	THF	NEt <sub>3</sub>	10/1	HF-11 <sup>f</sup>	1.8	0.1	11	69

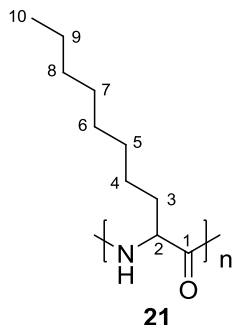
<sup>a</sup>Monomer/Initiator-Verhältnis. <sup>b</sup>Fällt während Polymerisation aus. <sup>c</sup>Initiator nach 1-2d erneut zugegeben. <sup>e</sup>NCA

<sup>f</sup>NCA einfach umkristallisiert. <sup>g</sup>war mit NEt<sub>3</sub> verunreinigt



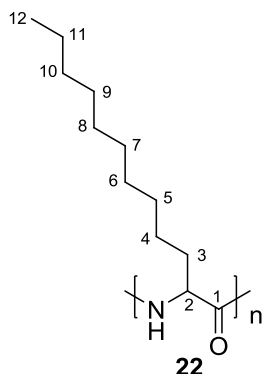
IR (KBr):  $\nu = 3304, 3067, 2957, 2871, 1662, 1542, 1468, 1386, 1367, 1337, 1311, 1296, 1261, 1204, 1170, 1101, 920, 834, 764, 660, 459 \text{ cm}^{-1}$ .

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3 + 3\% \text{ TFA}$ , 300 K):  $\delta = 0.86$  (br, 6- $\text{H}_6$ ), 1.20 (br, 4- $\text{H}_2$ ), 1.52 (br, 5- $\text{H}_1$ ), 1.88 (br, 3- $\text{H}_2$ ), 4.15 (br, 2- $\text{H}_1$ ) ppm.



IR (KBr):  $\nu = 3300, 3066, 2957, 2925, 2855, 1662, 1630, 1542, 1467, 1378, 1299, 1148, 1103, 1015, 862, 722, 668, 431 \text{ cm}^{-1}$ .

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3 + 3\% \text{ TFA}$ , 300 K):  $\delta = 0.87$  (br, 10- $\text{H}_3$ ), 1.24 (br, 4-9- $\text{H}_{12}$ ), 1.67 (br, 3- $\text{H}_2$ ), 4.50 (br, 2- $\text{H}_1$ ) ppm.

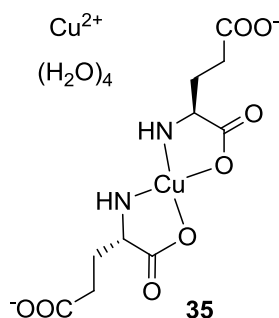


IR (KBr):  $\nu = 3305, 3064, 2926, 2854, 1661, 1631, 1541, 1467, 1378, 1300, 1145, 1046, 892, 721, 648, 425 \text{ cm}^{-1}$ .

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3 + 3\% \text{ TFA}$ , 300 K):  $\delta = 0.87$  (br, 12- $\text{H}_3$ ), 1.25 (br, 4-11- $\text{H}_{16}$ ), 1.88 (br, 3- $\text{H}_2$ ), 3.94 (br, 2- $\text{H}_1$ ) ppm.

## 7.5 SYNTHESE VON HOMOPOLYGLUTAMATEN MIT CHIRALER SEITENKETTE

### 7.5.1 Synthese von Kupfer(II)-di-(L-Glutamat) Komplex 35



Exp-Nr.: A-11, A-29

Nach Lit.<sup>[173]</sup> werden 30,0 g L-Glutaminsäure (0.20 mol, 1 Äq.) in 750 mL Wasser gelöst und auf 75°C erhitzt. Zu dieser Lösung wird unter Rühren eine Lösung von 42,0 g Kupfer(II)-Acetat Monohydrat (0.21 mol, 1.03 Äq.) in 750 mL Wasser über 1h zugetropft. Anschließend

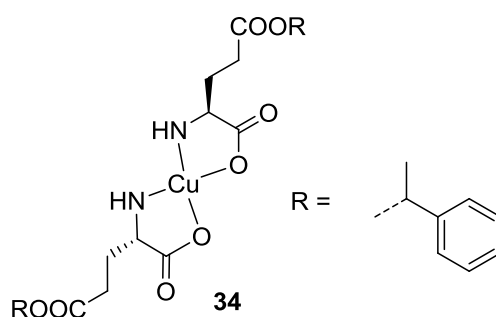


wird die tiefblaue Reaktionslösung über Nacht bei RT und anschließend 24h bei 8°C gelagert. Der Niederschlag wird abfiltriert und mit Wasser, EtOH und Et<sub>2</sub>O gewaschen und im HV getrocknet. Es werden 39,3 g (79%, Lit.:<sup>[173]</sup>92%) des Produktes als türkisblauer, feiner Feststoff erhalten.

Smp.: 203°C (Zersetzung)

IR (KBr):  $\nu$  = 3318, 3209, 2922, 2244, 1623, 1575, 1456, 1409, 1354, 1326, 1266, 1206, 1133, 1107, 1063, 1025, 953, 878, 832, 758, 632, 568, 482 cm<sup>-1</sup>.

### 7.5.2 Synthese von Synthese Kupfer(II)-di-(L-Glutaminsäure- $\gamma$ -( $\alpha$ -methylbenzyl)-ester) Komplex **34**



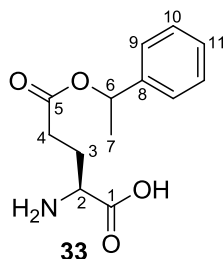
Exp-Nr.: A-12, A-30

In Anlehnung an Lit.<sup>[173]</sup> werden 0,60 g L-Glutaminsäure (4.10 mmol, 1 Äq.) und 1,0 g Kupfer(II)-di-(L-Glutamat) Komplex **35** (2.1 mmol, 0.5 Äq.) in einer Mischung aus 4 mL DMF und 0,6 mL Wasser suspendiert. Innerhalb von 30 min. werden 1,0 mL *N,N,N',N'*-Tetramethylguanidin (8.2 mmol, 2 Äq.) zugetropft und die Reaktionslösung für 2,5 h bei RT gerührt. Anschließend werden weitere 3 mL DMF und 1,2 mL *rac*- $\alpha$ -Methylbenzylbromid (8.6 mmol, 2.1 Äq.) zugegeben und die Lösung 24 h bei RT gerührt. Die blaue Suspension wird mit Aceton verdünnt, bis ein feiner Niederschlag erhalten wird, welcher abfiltriert und mit Aceton gewaschen wird. Der erhaltene Feststoff wird in Wasser suspendiert, anschließend abfiltriert und mit Wasser gewaschen. Nach dem Trocknen im HV werden 0,80 g (62%) des Produktes als feiner, hellblauer Feststoff erhalten.

Smp.: 200°C (Zersetzung)

IR (KBr):  $\nu$  = 3239, 2933, 1731, 1622, 1575, 1496, 1455, 1406, 1355, 1329, 1268, 1190, 1135, 1062, 1028, 996, 951, 878, 829, 758, 698, 673, 634, 569, 536, 486 cm<sup>-1</sup>.

### 7.5.3 Synthese von L-Glutaminsäure- $\gamma$ -( $\alpha$ -methylbenzyl)ester **33**



Exp-Nr.: A-13, **A-31**

In Anlehnung an Lit.<sup>[173]</sup> werden 7,70 g Na<sub>2</sub>-EDTA (20.8 mmol, 1.6 Äq.) in 80 mL Wasser gelöst und 7,12 g des fein gepulverten Cu-Komplexes **34** (12.7 mmol, 1 Äq.) zugegeben. Die blaue Suspension wird unter Rühren erhitzt bis aller Feststoff in Lösung gegangen ist und anschließend heiß filtriert. Die Reaktionslösung wird auf 1/3 eingengt und 2d im Kühlschrank gelagert. Der ausgefallene, hellblaue Feststoff wird abfiltriert und im HV getrocknet.

Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch (Eluent: CHCl<sub>3</sub>/MeOH : 2/1) aufgereinigt. Es werden 1,1 g (17 %) eines Diastereomerenmischungs (1:1) als feiner, weißer Feststoff erhalten.

Smp.: 153°C

MS (ESI aus MeOH) : m/z = 274.2 [M+Na<sup>+</sup>]

R<sub>f</sub>: 0.36 (CHCl<sub>3</sub>/MeOH : 2/1)

Elementaranalyse: C: 61.47; N: 5.50; H: 6.78

Soll: C<sub>13</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>4</sub> (M = 251.28 g/mol) C: 62.14; N: 5.57; H: 6.82

(Die Differenz des Kohlenstoffwertes rührt möglicherweise von Verunreinigungen mit dem Eluenten Chloroform her).

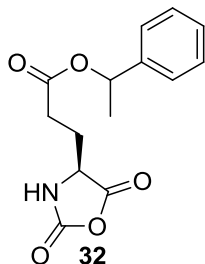
IR (KBr):  $\nu$  = 3035, 2571, 2101, 1722, 1663, 1592, 1522, 1469, 1453, 1416, 1391, 1362, 1343, 1301, 1263, 1230, 1181, 1081, 1050, 1030, 1016, 950, 877, 788, 748, 696, 547 cm<sup>-1</sup>.

<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, D<sub>2</sub>O+DCl, 300K):  $\delta$  = 1.45 (d, 7-H<sub>3</sub>), 2.17 (m, 3-H<sub>2</sub>), 2.60 (m, 4-H<sub>2</sub>), 4.04 (m, 2-H<sub>1</sub>), 5.78 (q, 6-H<sub>1</sub>), 7.34 (m, 9,10,11-H<sub>5</sub>) ppm.

<sup>3</sup>J<sub>5,6</sub> = 6.0 Hz.

$^{13}\text{C}$ -NMR (125 MHz,  $\text{D}_2\text{O}+\text{DCl}$ , 300K):  $\delta$  = 21.3 (7-C), 24.8 (3-C), 29.9 (4-C), 51.8 (2-C), 74.3 (6-C), 126 (9,-C), 128.4 (10-C), 128.8 (11-C), 141.3 (8-C), 171.2 (1-C), 173.6 (5-C) ppm.

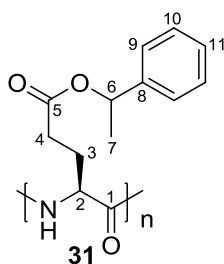
#### 7.5.4 Synthese von L-Glutaminsäure- $\gamma$ -( $\alpha$ -methylbenzyl)ester-*N*-carboxyanhydrid **32**



Exp.-Nr.: A-34, A-38, HF-09

In Anlehnung an Lit.<sup>[130]</sup> werden 1,0 g L-Glutaminsäure- $\gamma$ -( $\alpha$ -methylbenzyl)ester **33** als Diastereomerengemisch (4.0 mmol, 1 Äq.) unter Argon in 10 mL  $\text{THF}_{\text{abs}}$  suspendiert und auf 40°C erhitzt. Anschließend werden 2,5 mL einer Phosgenlösung (20% in Toluol, 4.8 mmol, 1.2 Äq.) per Spritze zugegeben. Die Reaktionslösung wird für 5 min. bei 40°C und 45 min. bei RT gerührt. Anschließend wird die klare gelbe Reaktionslösung bis zur Trockene eingedunstet, der ölige Rückstand in 5 mL  $\text{THF}_{\text{abs}}$  aufgenommen und per Spritze in 60 mL  $n$ -Hexan<sub>abs.</sub> überführt woraufhin sich das Produkt als gelbes Öl absetzt. Die Lösung wird über Nacht bei -28°C gelagert, die überstehende Lösung abdekantiert und das gelbe Öl im HV getrocknet. Das Produkt wird ohne weitere Aufreinigung in der Polymerisation eingesetzt

#### 7.5.5 Synthese von Poly-L-Glutaminsäure- $\gamma$ -( $\alpha$ -methylbenzyl)ester **31**



Exp.-Nr.: HF-10

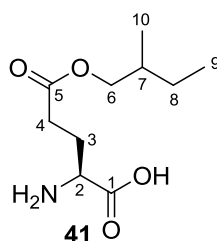
In Anlehnung an Lit.<sup>[150]</sup> wird unter Argon ca. 1,0 g des NCAs **32** in 10 mL  $\text{THF}_{\text{abs}}$  gelöst. Unter Rühren bei RT wird 30  $\mu\text{L}$  destilliertes HMDS **4** per Hamiltonspritze zugegeben. Die Reaktionslösung wird für 5 d bei RT gerührt und erneut 30  $\mu\text{L}$  HMDS **4** zur nicht viskosen klaren Reaktionslösung gegeben. Nach weiteren 5 d wird das Polymer durch Fällern aus 1 mM methanolischer HCl erhalten. Es werden 273 mg eines feinen, weißen Feststoffes erhalten.

Das Reaktionsprodukt ist in  $\text{CDCl}_3$  löslich und weist im  $^1\text{H-NMR}$  breite Signale auf.

IR (KBr):  $\nu = 3295, 3034, 2980, 2934, 1734, 1695, 1628, 1522, 1451, 1377, 1253, 1172, 1064, 950, 862, 762, 699, 541 \text{ cm}^{-1}$ .

$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 300K):  $\delta = 1.45$  (br, 7- $\text{H}_3$ ), 1.76-2.76 (br, 4,3- $\text{H}_4$ ), 3.74-4.48 (br, 2- $\text{H}_1$ ), 5.82 (br, 6- $\text{H}_1$ ), 7.24 (br, 9,10,11- $\text{H}_5$ ) ppm.

### 7.5.6 Synthese von L-Glutaminsäure- $\gamma$ -(2-methylbutyl)ester 41



Exp.-Nr.: A-44

In Anlehnung an Lit.<sup>[159]</sup> werden 5,00 g L-Glutaminsäure (34.2 mmol, 1 Äq.) und 5,0 g  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  in 50 mL *rac*-2-Methyl-1-butanol suspendiert. Anschließend werden 9,50 mL Tetrafluorborsäure-diethylether-Komplex (54%  $\text{HBF}_4$  in  $\text{Et}_2\text{O}$ , 68.5 mmol, 2 Äq.) per Spritze zugegeben, wobei sich die Lösung erwärmt und aufklart. Die Reaktionslösung wird für 18 h bei RT gerührt, anschließend mit 30 mL THF verdünnt und die rosagraue Suspension über Celite filtriert. Das klare Filtrat wird mit 10,5 mL  $\text{Et}_3\text{N}$  (75.3 mmol, 2.2 Äq.) versetzt und anschließend das THF am Rotationsverdampfer entfernt, wobei die Wasserbadtemperatur unter 40°C gehalten wird. Die zähe, milchige Suspension wird in 250 mL EE/EtOH (80/20) aufgenommen und für 15 min. gerührt. Das Produkt wird abfiltriert und 4 Mal mit 25 mL EE/EtOH (80/20) gewaschen. Aufgrund der feinen Körnung des Produktes wird dabei auf Vakuum verzichtet, da sonst das Produkt durch den Filter gesaugt wird. Der wächserne Feststoff wird im HV getrocknet. Es werden 2,79 g (37%) eines weißen feinen Feststoffes erhalten.

Smp.: 153°C

MS (EI) :  $m/z = 218$  [ $\text{M}+\text{H}^+$ ]

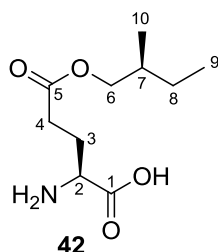
$[\alpha]_D^{20} = +29.1^\circ$  ( $c = 1$ ; 0.1 M HCl)

$^1\text{H-NMR}$  (600 MHz,  $\text{D}_2\text{O}+\text{DCl}$ , 295K):  $\delta$  = 0.84 (t, 9- $\text{H}_3$ ), 0.87 (d, 10- $\text{H}_3$ ), 1.16 (m, 8<sup>A</sup>- $\text{H}_1$ ), 1,37 (m, 8<sup>B</sup>- $\text{H}_1$ ), 1.70 (m, 7- $\text{H}_1$ ), 2.22 (m, 3- $\text{H}_2$ ), 2.62 (m, 4- $\text{H}_2$ ), 3.92 (m, 6- $\text{H}_1$ ), 3.99 (m, 6'- $\text{H}_1$ ), 4.06 (t, 2- $\text{H}_1$ ) ppm.

$^3J_{7,10}$  = 6.8 Hz.

$^{13}\text{C-NMR}$  (150 MHz,  $\text{D}_2\text{O}+\text{DCl}$ , 295K):  $\delta$  = 10.4 (9-C), 15.5 (10-C), 24.9 (3-C), 25.4 (8-C), 29.6 (4-C), 33.4 (7-C), 52.1 (2-C), 70.3 (6-C), 171.6 (1-C), 174.7 (5-C) ppm.

### 7.5.7 Synthese von L-Glutaminsäure- $\gamma$ -((S)-2-methylbutyl)ester 42



Exp.-Nr.: A-45, **A-56**

In Anlehnung an Lit.<sup>[159]</sup> werden 20,0 g L-Glutaminsäure (135 mmol, 1 Äq.) und 20,0 g  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  in 200 mL (S)-2-Methyl-1-butanol suspendiert. Anschließend werden 37,0 mL Tetrafluorborsäure-diethylether-Komplex (54%  $\text{HBF}_4$  in  $\text{Et}_2\text{O}$ , 269 mmol, 2 Äq.) per Spritze zugegeben, wobei sich die Lösung erwärmt und aufklart. Die Reaktionslösung wird für 25 h bei RT gerührt, anschließend mit 120 mL THF verdünnt und die gelblich-braune Suspension über Celite filtriert. Das klare Filtrat wird mit 41,0 mL  $\text{Et}_3\text{N}$  (296 mmol, 2.2 Äq.) versetzt und anschließend das THF am Rotationsverdampfer entfernt, wobei die Wasserbadtemperatur unter  $40^\circ\text{C}$  gehalten wird. Die milchige Suspension wird in 1 L EE/EtOH (80/20) aufgenommen und für 15 min. gerührt. Das Produkt wird abfiltriert. Aufgrund der feinen Körnung des Produktes wird dabei auf Vakuum verzichtet, da sonst das Produkt durch den Filter gesaugt wird. Anschließend wird der abfiltrierte Feststoff erneut in 500 mL EE/EtOH (80/20) aufgenommen, für 15 min. gerührt und abfiltriert. Der wächserne Feststoff wird im HV getrocknet. Es werden 17,5 g (60%) eines weißen feinen Feststoffes erhalten.

Smp.:  $153^\circ\text{C}$

MS (EI) :  $m/z$  = 218 [ $\text{M}+\text{H}^+$ ]

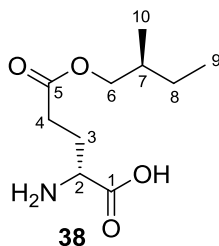
$[\alpha]_D^{20}$  =  $+34.7^\circ$  ( $c$  = 1; 0.1 M HCl)

$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{D}_2\text{O}+\text{DCl}$ , 300 K):  $\delta$  = 0.80 (t, 9- $\text{H}_3$ ), 0.83 (d, 10- $\text{H}_3$ ), 1.15-1.26 (m, 8<sup>A</sup>- $\text{H}_1$ ), 1.36-1.48 (m, 8<sup>B</sup>- $\text{H}_1$ ), 1.75 (m, 7- $\text{H}_1$ ), 2.20-2.35 (m, 3- $\text{H}_2$ ), 2.67 (td, 4- $\text{H}_2$ ), 3.99 (dd, 6- $\text{H}_1$ ), 4.07 (dd, 6- $\text{H}_1$ ), 4.14 (t, 2- $\text{H}_1$ ) ppm.

$^3\text{J}_{7,10}$  = 6.8 Hz.

$^{13}\text{C-NMR}$  (125 MHz,  $\text{D}_2\text{O}+\text{DCl}$ , 300 K):  $\delta$  = 10.6 (9-C), 15.6 (10-C), 24.9 (3-C), 25.4 (8-C), 29.4 (4-C), 33.5 (7-C), 52.0 (2-C), 70.3 (6-C), 171.3 (1-C), 174.6 (5-C) ppm.

### 7.5.8 Synthese von D-Glutaminsäure- $\gamma$ -((S)-2-methylbutyl)ester 38



Exp.-Nr.: A-46, A-47

In Anlehnung Lit.<sup>[159]</sup> werden 10,0 g D-Glutaminsäure (67.3 mmol, 1 Äq.) und 10,0 g  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  in 100 mL (S)-2-Methyl-1-butanol suspendiert. Anschließend werden 22,0 mL Tetrafluorborsäure-diethylether-Komplex (54%  $\text{HBF}_4$  in  $\text{Et}_2\text{O}$ , 135 mmol, 2 Äq.) per Spritze zugegeben, wobei sich die Lösung erwärmt und aufklart. Die Reaktionslösung wird für 21 h bei RT gerührt, anschließend mit 60 mL THF verdünnt und die rosa-braune Suspension über Celite filtriert. Das klare Filtrat wird mit 21,0 mL  $\text{Et}_3\text{N}$  (296 mmol, 2.2 Äq.) versetzt und anschließend das THF am Rotationsverdampfer entfernt, wobei die Wasserbadtemperatur unter 40°C gehalten wird. Die milchige Suspension wird in 500 mL EE/EtOH (80/20) aufgenommen und für 15 min. gerührt. Das Produkt wird abfiltriert und 4 mal mit 50 mL EE/EtOH (80/20) gewaschen. Der weiße Feststoff wird im HV getrocknet. Es werden 8,2 g (56%) eines weißen, feinen Feststoffes erhalten.

Smp.: 153°C

MS (EI) :  $m/z$  = 218  $[\text{M}+\text{H}^+]$

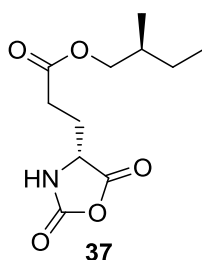
$[\alpha]_D^{20}$  = - 22.5° (c = 1; 0.1 M HCl)

$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{D}_2\text{O}+\text{DCl}$ , 300 K):  $\delta$  = 0.68 (t, 9- $\text{H}_3$ ), 0.71 (d, 10- $\text{H}_3$ ), 0.97-1.11 (m, 8<sup>A</sup>- $\text{H}_1$ ), 1.18-1.29 (m, 8<sup>B</sup>- $\text{H}_1$ ), 1.58 (m, 7- $\text{H}_1$ ), 2.03-2.18 (m, 3- $\text{H}_2$ ), 2.44-2.57 (m, 4- $\text{H}_2$ ), 3.84 (dd, 6- $\text{H}_1$ ), 3.92 (dd, 6- $\text{H}_1$ ), 3.99 (t, 2- $\text{H}_1$ ) ppm.

$^3J_{7,10} = 6.9 \text{ Hz.}$

$^{13}\text{C}$ -NMR (125 MHz,  $\text{D}_2\text{O}+\text{DCl}$ , 300 K):  $\delta = 10.4$  (9-C), 15.5 (10-C), 24.8 (3-C), 25.3 (8-C), 29.6 (4-C), 33.4 (7-C), 51.9 (2-C), 70.3 (6-C), 171.2 (1-C), 174.5 (5-C) ppm.

### 7.5.9 Synthese von D-Glutaminsäure- $\gamma$ -((S)-2-methylbutyl)ester-N-carboxyanhydrid **37**

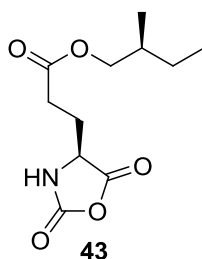


Exp.-Nr.: A-48

In Anlehnung an Lit.<sup>[130]</sup> werden 3,00 g D-Glutaminsäure- $\gamma$ -((S)-methylbutyl)ester **38** (13.8 mmol, 1 Äq.) unter Argon in 30 mL  $\text{THF}_{\text{abs.}}$  suspendiert und auf 40°C erhitzt. Anschließend werden 9,00 mL einer Phosgenlösung (20% in Toluol, 16.6 mmol, 1.2 Äq.) per Spritze zugegeben. Die Reaktionslösung klärt unter Gasentwicklung auf und wird für 20 min. bei 40°C und 1,5 h bei RT gerührt. Anschließend wird die klare gelbe Reaktionslösung per Spritze in ca. 250 mL  $n\text{-Hexan}_{\text{abs.}}$  überführt, woraufhin das Produkt als weißer Feststoff ausfällt, sich dann als klares Öl absetzt. Nach Zugabe von weiteren 100 mL  $n\text{-Hexan}_{\text{abs.}}$  wird die Lösung über Nacht bei -28°C gelagert, die überstehende Lösung abdekantiert und das gelbe Öl im HV getrocknet. Das verbleibende Öl wird mit 80mL  $n\text{-Hexan}_{\text{abs.}}$  versetzt und auf -30°C gekühlt, erneut wird die überstehende Lösung abdekantiert und das gelbe Öl im HV getrocknet. Anschließend wird das Öl in 4 mL  $\text{THF}_{\text{abs.}}$  gelöst und mit 64 mL  $n\text{-Hexan}_{\text{abs.}}$  versetzt. Es setzt sich Öl am Kolbenboden ab, woraufhin die überstehende Lösung abdekantiert und das gelbe Öl im HV getrocknet wird.

Das Produkt wird ohne weitere Aufreinigung in der Polymerisation eingesetzt.

### 7.5.10 Synthese von L-Glutaminsäure- $\gamma$ -((S)-2-methylbutyl)ester-N-carboxyanhydrid **43**



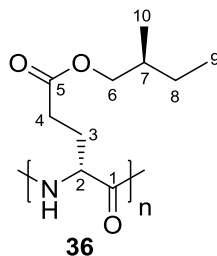
Exp.-Nr.: A-51, A-53

In Anlehnung an Lit.<sup>[130]</sup> werden 9,00 g L-Glutaminsäure- $\gamma$ -((S)-methylbutyl)ester **42** (41.4 mmol, 1 Äq.) unter Argon in 50 mL THF<sub>abs.</sub> suspendiert. Anschließend werden 26,0 mL einer Phosgenlösung (20% in Toluol, 49.7 mmol, 1.2 Äq.) per Spritze zugegeben woraufhin die Reaktionslösung kurzzeitig aufklart und für 1 h bei RT gerührt wird. Nach Erhitzen der gelblichen Suspension für 10 min. auf 30°C wird die klare gelbe Reaktionslösung bis zur Trockene eingengt, der feste Rückstand in 20 mL THF<sub>abs.</sub> aufgenommen und per Spritze in 400 mL *n*-Hexan<sub>abs.</sub> überführt, woraufhin das Produkt als feiner, weißer Feststoff ausfällt.

Anschließend wird der klebrige weiße Feststoff inert abfiltriert und im HV getrocknet.

Zum Aufreinigen werden 5 g des Produktes unter Argon in 50 mL THF<sub>abs.</sub> (10 mL/g) gelöst und mit 150 mL *n*-Hexan<sub>abs.</sub> (30 mL/g) langsam per Spritzenpumpe überschichtet. Das Produkt kristallisiert über Nacht aus, wird inert abfiltriert und im HV getrocknet. Es werden 1,22 g eines weißen kristallinen Feststoffes erhalten, welcher sich nur teilweise in THF<sub>abs.</sub> löst, was für eine Zersetzung des Produktes spricht.

#### 7.5.11 Synthese von Poly-D-Glutaminsäure- $\gamma$ -((S)-2-methylbutyl)ester **36**



Exp.-Nr.: A-50

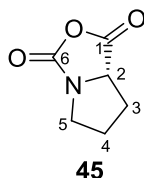
In der Glovebox werden 1,0 g des NCAs **37** in 6 mL THF<sub>abs.</sub> gelöst. Zu der gelblichen Lösung wird unter Rühren bei RT destilliertes NEt<sub>3</sub> per Hamiltonspritze zugegeben. Nach kurzer Zeit fällt ein weißer Feststoff aus und es ist eine deutliche Gasentwicklung beobachtbar. Die gelblich viskose Reaktionslösung wird für 3d bei RT gerührt, wobei regelmäßig das entstehende CO<sub>2</sub>, durch Anlegen eines Unterdruckes, von aus dem Reaktionskolben entfernt wird. Das Polymer **36** wird durch Fällern aus 1 mM methanolischer HCl erhalten. Anschließend wird das Polymer abfiltriert und erneut aus CHCl<sub>3</sub>/Methanol gefällt, im HV getrocknet und aus Benzol lyophilisiert. Es werden 50 mg des Produkts als amorpher, weißer Feststoff erhalten.



$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 300 K):  $\delta$  = 0.90 (br, 9,10-H), 1.17 (br,  $8^{\text{A}}$ -H), 1.42 (br,  $8^{\text{B}}$ -H), 1.60 (br, 7-H), 2.35 (br, 3-H), 2.70 (br, 4-H), 3.91 (br, 2,6-H) ppm.

## 7.6 SYNTHESE VON HOMOPOLYPROLINEN

### 7.6.1 Synthese von L-Prolin-*N*-carboxyanhydrid 45



Exp.-Nr.: I-1, I-2, I-5

In Anlehnung an Lit.<sup>[181]</sup> werden unter Argon 2,00 g *N*- $\alpha$ -*t*-Butyloxycarbonyl-L-proline (92.9 mmol, 1 Äq.) in 350 mL  $\text{THF}_{\text{abs}}$  gelöst. Zu der klaren Lösung werden bei 0°C unter starkem Rühren 10,8 g Triphosgen (36.5 mmol, 0.39 Äq.) gegeben. Nach 10 min. bei 0°C werden 14,2 mL frisch destilliertes  $\text{NEt}_3$  (102 mmol, 1.1 Äq) langsam zugetropft, woraufhin ein weißer Niederschlag ausfällt. Die Reaktionslösung wird langsam auf RT gebracht und für 12 h gerührt. Anschließend wird die beige Suspension auf 0°C gekühlt, der Feststoff inert abfiltriert und das gelbe Filtrat i. Vak. bis zur Trockene eingengt. Der viskose gelbe Rückstand wird in 200 mL  $\text{EE}_{\text{abs}}$  gelöst, auf 0°C gekühlt und schnell fünfmal mit eiskaltem Wasser gewaschen bis das Waschwasser einen pH-Wert von 5,5 aufweist. Danach wird die organische Phase mit  $\text{MgSO}_4$  getrocknet und i. Vak. bis zur Trockene eingengt. Es werden 4,5 g (34%, Lit.:<sup>[181]</sup> 50%) des Rohproduktes als hellgelber Feststoff erhalten.

Zum Aufreinigen wird das Rohprodukt unter Argon in 2 mL  $\text{THF}_{\text{abs}}$  gelöst und anschließend unter starkem Rühren bei -20°C mit 250 mL *n*-Hexan<sub>abs.</sub> versetzt. Der Niederschlag wird inert abfiltriert und im HV getrocknet. Es werden 2,98 g (23%) einfach umkristallisiertes Rohprodukt erhalten.

Das Produkt wird unter Argon mit ca. 500 mL *n*-Hexan<sub>abs.</sub> versetzt und langsam unter Rühren über 1,5 h auf 45°C erwärmt und weitere 30 min. bei dieser Temperatur gerührt. Anschließend wird der ungelöste Feststoff warm inert abfiltriert und das Filtrat langsam auf -20°C gekühlt und über Nacht bei dieser Temperatur gelagert. Der kristalline weiße Feststoff wird inert abfiltriert. Es werden 752 mg (6%, Lit.:<sup>[181]</sup> 30%) des Produktes als farblose Kristalle erhalten.

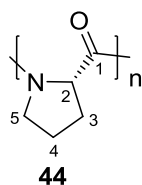
$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 300 K):  $\delta$  = 1.91-1.99 (m,  $3^{\text{A}}$ -H<sub>1</sub>), 2.08-2.25 (m, 4-H<sub>2</sub>), 2.29-2.35 (m,  $3^{\text{B}}$ -H<sub>1</sub>), 3.33 (ddd, 5-H<sub>1</sub>), 3.79 (dt, 5-H<sub>1</sub>), 4.33 (dd, 2-H<sub>1</sub>) ppm.

$^3J_{4,5} = 7.6 \text{ Hz}$ .

$^{13}\text{C}$ -NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 300 K):  $\delta = 27.3$  (4-C), 28.1 (3-C), 46.9 (5-C), 63.4 (2-C), 155.2 (6-C), 169.0 (1-C) ppm.

IR (Film):  $\nu = 2990, 2962, 2938, 2912, 2886$  (C-H), 2360, 2341 ( $\text{CO}_2$ ), 1842, 1828, 1771 (C=O), 1366, 1328, 1272, 1207, 1187, 1154, 1100, 1006, 954, 922, 762, 570  $\text{cm}^{-1}$ .

## 7.6.2 Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Synthese von Poly-L-Prolin 44 (AAV 7)



Nach Lit.<sup>[181]</sup> werden in der Glovebox das NCA **45** in  $\text{ACN}_{\text{abs}}$  gelöst und trockenes, frisch destilliertes Diethylamin (DEA **47**) als Initiator per Hamiltonspritze zugegeben. Nach wenigen Minuten fällt ein Feststoff aus und eine deutliche Gasentwicklung ist zu beobachten. Die Reaktionslösung wird für 6-8 d bei RT gerührt, wobei regelmäßig das entstehende  $\text{CO}_2$  aus dem Reaktionskolben entfernt wird. Die milchige Reaktionslösung wird auf  $0^\circ\text{C}$  gekühlten  $\text{Et}_2\text{O}$  gegossen, der Feststoff abzentrifugiert und im HV getrocknet. Das Produkt Poly-L-Prolin I **44** wird als weißer Feststoff erhalten.

Tabelle 7-5: Synthese von Poly-L-Prolin I **44** nach AAV 7

Exp.-Nr.	Lösungs-mittel	Initiator	[M]/[I] <sup>a</sup>	NCA Exp.-Nr.	n(NCA) [mmol]	c(NCA) [mol/l]	Rkt.-Zeit [d]	Ausbeute [%]	$M_n^d$ [g/mol]
I-3	ACN	DEA <b>47</b>	45/1	I-1 <sup>b</sup>	2.1	0.21	7	70	3700
I-4	ACN	DEA <b>47</b>	100/1	I-2 <sup>b</sup>	0.9	0.15	6	78	4900
I-6	ACN	DEA <b>47</b>	100/1	I-2 <sup>c</sup>	0.3	0.16	7	74	6200
I-7	ACN	DEA <b>47</b>	100/1	I-5 <sup>b</sup>	3.2	0.16	8	90	6200
I-8	ACN	DEA <b>47</b>	150/1	I-5 <sup>b</sup>	2.5	0.15	8	80	5600

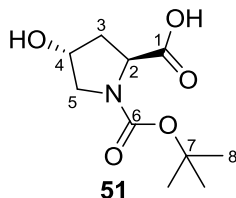
<sup>a</sup>Monomer/Initiator-Verhältnis. <sup>b</sup>2 mal Umkristallisiert. <sup>c</sup>3 mal Umkristallisiert. <sup>d</sup>Mittels NMR bestimmt.

IR (KBr):  $\nu = 3489, 2973, 2880, 1647, 1435, 1353, 1259, 1156, 1090, 1049, 962, 892, 842, 557 \text{ cm}^{-1}$ .

Für die Synthese von PLP II werden 67.1 mg PLP I in 34 mL dest. Wasser suspendiert und für 48 h bei RT gerührt. Die klare viskose Lösung wird lyophilisiert. Das Produkt wird mittels NMR-Spektroskopie in  $\text{D}_2\text{O} + \text{TFA}$  analysiert.

$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{D}_2\text{O}+\text{TFA}$ , 300 K):  $\delta$  = 1.78 (br, 3- $\text{H}_1$ ), 1.89 (br, 4- $\text{H}_2$ ), 2.18 (br, 3- $\text{H}_1$ ), 3.47 (br, 5- $\text{H}_1$ ), 3.68 (br, 5- $\text{H}_1$ ), 4.57 (br, 2- $\text{H}_1$ ) ppm.

### 7.6.3 Synthese von *N*- $\alpha$ -*t*-Butyloxycarbonyl-(2*S*,4*R*)-4-hydroxyprolin 51



Exp.-Nr.: I-9, I-10, I-13

Nach Lit.<sup>[182]</sup> werden 10,0 g (2*S*,4*R*)-4-Hydroxyprolin (76.2 mmol, 1 Äq.) bei 0°C in einer Mischung aus 100 mL Dioxan/Wasser (1/1) und 200 mL gesättigter wässriger  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung suspendiert. Unter Rühren wird eine Lösung von 20,5 g Di-*t*-butyldicarbonat (91.5 mmol, 1.2 Äq.) in 11 mL Dioxan langsam zugetropft. Die Reaktionslösung wird über Nacht bei RT gerührt und anschließend mit 2 M  $\text{HCl}_{\text{aq}}$  auf einen pH-Wert von 3 gebracht. Das Reaktionsgemisch wird dreimal mit 200 mL EE extrahiert und die vereinten organischen Phasen mit  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet. Das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt und 17,1 g (97%, Lit.:<sup>[191]</sup> 97%) des Produktes als zähes klares Öl erhalten.

$R_f$  = 0.51 ( $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$  : 10/1)

$R_f$  = 0.78 ( $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$  : 3/1)

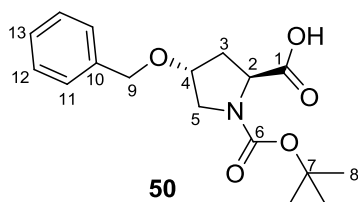
$R_f$  = 0.85 ( $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$  : 1/1)

$[\alpha]_D^{20} = -85.7^\circ$  ( $c = 1$ ;  $\text{CHCl}_3$ ) (Lit.:<sup>[192]</sup>  $[\alpha]_D^{20} = -54.1^\circ$  ( $c = 1$ ;  $\text{CHCl}_3$ ))

$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz, DMSO, 300 K):  $\delta$  (cis und trans Konformere) = 1.35 und 1.40 (s, 8- $\text{H}_9$ ), 1.85–1.95 (m, 3<sup>A</sup>- $\text{H}_1$ ), 2.06–2.15 (m, 3<sup>B</sup>- $\text{H}_1$ ), 3.23–3.28 (m, 5<sup>A</sup>- $\text{H}_1$ ), 3.34–3.42 (m, 5<sup>B</sup>- $\text{H}_1$ ), 4.10–4.15 (m, 2- $\text{H}_1$ ), 4.22–4.27 (m, 4- $\text{H}_1$ ) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$  (125 MHz, DMSO, 300 K):  $\delta$  (cis und trans Konformere) = 27.9 und 28.1 (8-C), 38.0 und 38.7 (3-C), 54.3 und 54.6 (5-C), 57.5 und 57.7 (2-C), 67.8 und 68.5 (4-C), 78.7 und 78.8 (7-C), 153.2 und 153.8 (6-C), 173.8 und 174.3 (1-C) ppm.

#### 7.6.4 Synthese von *N*- $\alpha$ -*t*-Butyloxycarbonyl-(2*S*,4*R*)-4-benzyloxyprolin **50**



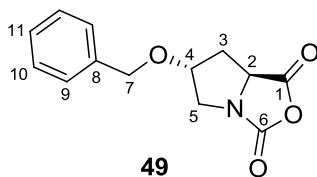
Exp.-Nr.: I-11, I-12

In Anlehnung an Lit.<sup>[183]</sup> werden unter Argon eine Lösung von 3,30 g *N*- $\alpha$ -*t*-Butyloxycarbonyl-(2*S*,4*R*)-4-hydroxyprolin **51** (14.3 mmol, 1 Äq.) in 50 mL THF<sub>abs.</sub> unter Rühren bei 0°C zu einer Suspension von 1,2 g NaH (60% in Mineralöl, 30.0 mmol, 2.1 Äq.) in 33 mL THF<sub>abs.</sub> langsam zugetropft. Die Reaktionsmischung wird für 1 h bei 0°C und 1 h bei RT gerührt. Anschließend werden 376 mg [18]Krone-6 (1.72 mmol, 0.12 Äq.) und 4,10 mL Benzylchlorid (35.7 mmol, 2.5 Äq.) zugegeben und die Reaktionslösung für 1 h bei RT und 65 h bei 45°C gerührt. Nach Abkühlen der roten Reaktionslösung werden 165 mL Wasser zugegeben und anschließend zweimal mit 250 mL *n*-Hexan extrahiert. Die rote wässrige Phase wird mit 2 M wässriger KHSO<sub>4</sub>-Lösung auf pH-Wert 2-3 eingestellt. Im Anschluss wird die nun gelbe Lösung zweimal mit 125 mL EE extrahiert die vereinigten organischen Phasen über MgSO<sub>4</sub> getrocknet, i. Vak. eingengt und aus Benzol lyophilisiert. Es werden 4,2 g (92%) eines zähen gelben Öls als Produkt erhalten

<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 300 K):  $\delta$  (cis und trans Konformere) = 1.35 und 1.41 (s, 8-H<sub>9</sub>), 2.02–2.10 (m, 3<sup>A</sup>-H<sub>1</sub>), 2.21–2.42 (m, 3<sup>B</sup>-H<sub>1</sub>), 3.41–3.72 (m, 5-H<sub>2</sub>), 4.08–4.13 (m, 4-H<sub>1</sub>), 4.27–4.35 (m, 2-H<sub>0.5</sub>), 4.37–4.50 (m, 2,9-H<sub>2.5</sub>), 7.20–7.31 (m, 11,12,13,-H<sub>5</sub>) ppm.

<sup>13</sup>C-NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 300 K):  $\delta$  (cis und trans Konformere) = 28.2 und 28.3 (8-C), 34.4 und 36.7 (3-C), 51.4 und 52.0 (5-C), 57.9 und 58.0 (2-C), 71.2 und 71.3 (9-C), 76.0 und 76.2 (4-C), 80.7 und 81.9 (7-C), 127.6 – 128.5 (11,12,13,-C), 137.7 (10-C), 153.8 und 156.6 (6-C), 174.6 und 178.3 (1-C) ppm.

#### 7.6.5 Synthese von (2*S*,4*R*)-4-Benzylloxyprolin-*N*-carboxyanhydrid **49**



Exp.-Nr.: I-14, I-15

---

In Anlehnung an Lit.<sup>[181]</sup> werden unter Argon 10,2 g *N*- $\alpha$ -*t*-Butyloxycarbonyl-(2*S*,4*R*)-4-benzyloxyprolin **50** (31.7 mmol, 1 Äq.) in 170 mL THF<sub>abs.</sub> gelöst. Zu der gelben Lösung werden bei 0°C unter starkem Rühren 3,52 g Triphosgen (11.7 mmol, 0.37 Äq.) gegeben. Nach 10 min. bei 0°C werden 4,8 mL frisch destilliertes NEt<sub>3</sub> (34.9 mmol, 1.1 Äq) langsam zutropft, woraufhin ein weißer Niederschlag ausfällt. Die Reaktionslösung wird langsam auf RT gebracht und für 12 h gerührt. Anschließend wird die beige Suspension auf 0°C gekühlt, der Feststoff inert abfiltriert und das gelbe Filtrat i. Vak. bis zur Trockene eingengt. Der feste gelbe Rückstand wird in 150 mL EE<sub>abs.</sub> gelöst, auf 0°C gekühlt und schnell 3 mal mit je 200 mL eiskaltem Wasser gewaschen, bis das Waschwasser einen pH-Wert von 5,5 aufweist. Danach wird die organische Phase mit MgSO<sub>4</sub> getrocknet und i. Vak. bis zur Trockene eingengt. Es werden 6,0 g (77%) des Rohproduktes als hellgelber Feststoff erhalten.

Zum Aufreinigen wird das Rohprodukt unter Argon in 16 mL THF<sub>abs.</sub> gelöst und anschließend unter starkem Rühren bei -30°C zu 470 mL *n*-Hexan<sub>abs.</sub> gegeben. Das Lösungsmittel wird abdekantiert, der zähe, beige Rückstand im HV getrocknet, zerkleinert und in 150 mL *n*-Hexan<sub>abs.</sub> suspendiert. Der Feststoff wird inert abfiltriert und im HV getrocknet. Es werden 4,5 g (58%) einfach umkristallisiertes Produkt erhalten, welches aufgeteilt und auf zwei Arten erneut umkristallisiert wird.

Thermische Umkristallisation:

2,2 g des Produktes werden unter Argon mit ca. 200 mL *n*-Hexan<sub>abs.</sub> versetzt und langsam unter Rühren über auf 45°C erwärmt, anschließend wurden bei dieser Temperatur 22 mL THF<sub>abs.</sub> per Spritze zugegeben und 1 h gerührt. Der ungelöste Feststoff wird warm inert abfiltriert, das Filtrat unter Rühren auf -40°C gekühlt und der weiße, kristalline Feststoff inert abfiltriert. Es werden 0,93 g (22% (bezogen auf Edukt)) des Produktes als farblose Kristalle erhalten.

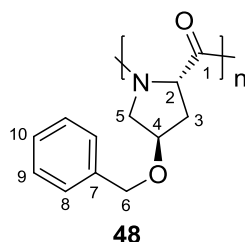
Umkristallisation durch Überschichten:

2,2 g des Produktes werden unter Argon in 16 mL THF<sub>abs.</sub> (7 mL/g) gelöst und die braune Lösung mit 80 mL *n*-Hexan<sub>abs.</sub> (36 mL/g) langsam per Spritzenpumpe überschichtet. Das Produkt fällt über Nacht zunächst in feinen weißen Nadeln, später in kompakten, teilweise braunen Kristallen aus. Es wird inert abfiltriert, mit *n*-Hexan<sub>abs.</sub> gewaschen und im HV getrocknet. Es werden 1,2 g (30% (bezogen auf Edukt)) des Produktes als beiger Feststoff erhalten.

$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 300 K)  $\delta$  = 1.82–1.88 (ddd,  $3^{\text{A}}\text{-H}_1$ ), 2.40–2.44 (m,  $3^{\text{B}}\text{-H}_1$ ), 3.33–3.38 (m,  $5^{\text{A}}\text{-H}_1$ ), 3.84–3.89 (dd,  $5^{\text{B}}\text{-H}_1$ ), 4.35–4.38 (m,  $4\text{-H}_1$ ), 4.43–4.50 (m,  $7\text{-H}_2$ ), 4.50–4.55 (dd,  $2\text{-H}_1$ ), 7.21–7.33 (m, 9,10,11- $\text{H}_5$ ) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 300 K)  $\delta$  = 34.4 (3-C), 52.9 (5-C), 62.1 (2-C), 71.7 (7-C), 79.9 (4-C), 127.7–128.7 (9,10,11-C), 136.3 (8-C), 154.5 (6-C), 168.2 (1-C) ppm.

### 7.6.6 Polymerisation von (2*S*,4*R*)-4-Benzoyloxyprolin-*N*-carboxyanhydrid 48



Exp.-Nr.: I-16, I-17, I-18

In Anlehnung an Lit.<sup>[181]</sup> werden in der Glovebox 0,93 g (3.80 mmol, 1 Äq.) des NCA **49** in 37 mL  $\text{THF}_{\text{abs}}$  gelöst und 16,0  $\mu\text{L}$  (0.15 mmol, 0.04 Äq) trockenes, frisch destilliertes Diethylamin (DEA **47**) als Initiator per Hamiltonspritze zugegeben. Nach wenigen Minuten tritt eine leichte Trübung auf. Die Reaktionslösung wird für 7 d bei RT gerührt und Fällungsversuche aus MeOH und *n*-Hexan gemacht. Da kein Feststoff ausfällt, werden weitere 50  $\mu\text{L}$  (0.47 mmol, 0.12 Äq) DEA **47** zugegeben. Dies wird nach 2d Rühren wiederholt und für weitere 10d gerührt. Die leicht trübe Reaktionslösung wird aus *n*-Hexan ausgefällt, der Feststoff abzentrifugiert und im HV getrocknet. Es werden 620 mg (81%) des Produktes als weißer Feststoff erhalten.

IR (KBr):  $\nu$  = 3464, 3062, 3030, 2977, 2938, 2871, 1656, 1496, 1435, 1362, 1259, 1233, 1205, 1165, 1095, 1027, 913, 740, 699  $\text{cm}^{-1}$ .

$[\alpha]_D^{20} = -42.4^\circ$  (I-18)

$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 300 K)  $\delta$  = 2.19 (br,  $3\text{-H}_2$ ), 3.0–5.0 (br, 2,4,5,6- $\text{H}_6$ ), 7.20–7.40 (br, 9,10,11- $\text{H}_5$ ) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 300 K)  $\delta$  = 33.4 (3-C), 51.1 (5-C), 57.4 (2-C), 70.7 (6-C), 76.6 (4-C), 127.0–127.8 (8,9,10-C), 137.4 (7-C), 169.4 (1-C) ppm.

GPC (I-16):  $M_n = 2.000$  g/mol,  $M_w = 2.300$  g/mol, PDI: 1.15

GPC (I-18):  $M_n = 3.000$  g/mol,  $M_w = 3.400$  g/mol, PDI: 1.13

---

## 8 LITERATUR

---

- [1] F. Bloch, W. W. Hansen, M. Packard, *Physical Review* **1946**, 69, 127.
- [2] E. M. Purcell, H. C. Torrey, R. V. Pound, *Physical Review* **1946**, 69, 37.
- [3] W. P. Aue, E. Bartholdi, R. R. Ernst, *J. Chem. Phys.* **1976**, 64, 2229.
- [4] J. Jeener, *Ampere Summer School* **1971**.
- [5] C. A. de Lange, W. L. Meerts, A. C. J. Weber, E. E. Burnell, *The Journal of Physical Chemistry A* **2010**, 114, 5878-5887.
- [6] C. M. Thiele, *Conc. Magn. Reson.* **2007**, 30A, 65-80. und darin zitierte Literatur.
- [7] N. Tjandra, A. Bax, *Science* **1997**, 278, 1111-1114. und darin zitierte Literatur.
- [8] J. H. Prestegard, C. M. Bougault, A. I. Kishore, *Chem. Rev.* **2004**, 104, 3519-3540. und darin zitierte Literatur.
- [9] C. M. Thiele, S. Berger, *Org. Lett.* **2003**, 5, 705-708.
- [10] L. Verdier, P. Sakhaei, M. Zweckstetter, C. Griesinger, *J. Magn. Reson.* **2003**, 163, 353.
- [11] C. Aroulanda, V. Boucard, F. Guibé, J. Courtieu, D. Merlet, *Chem. Eur. J.* **2003**, 9, 4536-4539.
- [12] L. Pasteur, *C R Hebd Seances Acad Sci* **1848**, 26, 535-538.
- [13] J. M. Bijvoet, A. F. Peerdeman, A. J. van Bommel, *Nature* **1951**, 168, 271-272.
- [14] H. D. Flack, G. Bernardinelli, *Chirality* **2008**, 20, 681-690.
- [15] P. J. Stephens, F. J. Devlin, J. R. Cheeseman, M. J. Frisch, B. Mennucci, J. Tomasi, *Tetrahedron: Asymmetry* **2000**, 11, 2443-2448.
- [16] A. G. Petrovic, A. Navarro-Vazquez, J. L. Alonso-Gomez, *Curr. Org. Chem.* **2010**, 14, 1612-1628.
- [17] U. M. Reinscheid, M. Köck, C. Cychon, V. Schmidts, C. M. Thiele, C. Griesinger, *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 6900-6903.
- [18] M. Schmidt, H. Sun, P. Rogne, G. K. E. Scriba, C. Griesinger, L. T. Kuhn, U. M. Reinscheid, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, 134, 3080-3083.
- [19] J. M. Seco, E. Quiñoá, R. Riguera, *Chem. Rev.* **2004**, 104, 17-118. und darin zitierte Literatur.
- [20] R. E. Hurd, *J. Magn. Reson. (1969)* **1990**, 87, 422.
- [21] A. Bax, D. G. Davis, *J. Magn. Reson. (1969)* **1985**, 65, 355.
- [22] A. G. Palmer, J. Cavanagh, P. E. Wright, M. Rance, *J. Magn. Reson. (1969)* **1991**, 93, 151.
- [23] R. E. Hurd, B. K. John, *J. Magn. Reson. (1969)* **1991**, 91, 648.
- [24] A. Bax, M. F. Summers, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, 108, 2093-2094.
- [25] B. Reif, M. Köck, R. Kerssebaum, H. Kang, W. Fenical, C. Griesinger, *J. Magn. Reson. A* **1996**, 118, 282.
- [26] L. Braunschweiler, R. R. Ernst, *J. Magn. Reson. (1969)* **1983**, 53, 521.
- [27] J. Jeener, B. H. Meier, P. Bachmann, R. R. Ernst, *J. Chem. Phys.* **1979**, 71, 4546.
- [28] A. Bax, D. G. Davis, *J. Magn. Reson. (1969)* **1985**, 63, 207.
- [29] A. W. Overhauser, *Physical Review* **1953**, 92, 411.
- [30] M. Karplus, *J. Phys. Chem.* **1960**, 64, 1793-1798.
- [31] B. Reif, M. Hennig, C. Griesinger, *Science* **1997**, 276, 1230-1233.
- [32] B. Reif, H. Steinhagen, B. Junker, M. Reggelin, C. Griesinger, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, 37, 1903-1906.
- [33] C. M. Thiele, *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 5673-5685. und darin zitierte Literatur.
- [34] M. H. Levitt, *Spin Dynamics*, 2 ed., John Wiley & Sons Ltd, Chichester, **2008**.
- [35] A. Saupe, *Z. Naturforsch.* **1964**, 19a, 161-171.
- [36] A. Saupe, G. Englert, *Phys. Rev. Lett.* **1963**, 11, 462.
- [37] C. M. Thiele, V. Schmidts, B. Böttcher, I. Louzao, R. Berger, A. Maliniak, B. Stevansson, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, 48, 6708-6712.

- [38] H. Sun, U. M. Reinscheid, E. L. Whitson, E. J. d'Auvergne, C. M. Ireland, A. Navarro-Vazquez, C. Griesinger, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 14629-14636.
- [39] J. Yan, A. D. Kline, H. Mo, M. J. Shapiro, E. R. Zartler, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 1786-1795.
- [40] F. Kramer, M. V. Deshmukh, H. Kessler, S. J. Glaser, *Conc. Magn. Reson.* **2004**, *21A*, 10-21.
- [41] I. Canet, J. Courtieu, A. Loewenstein, A. Meddour, J. M. Pechine, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 6520-6526.
- [42] J. C. Freudenberger, S. Knör, K. Kobzar, D. Heckmann, T. Paululat, H. Kessler, B. Luy, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 423-426.
- [43] J. C. Freudenberger, P. Spiteller, R. Bauer, H. Kessler, B. Luy, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 14690-14691.
- [44] R. R. Gil, C. Gayathri, N. V. Tsarevsky, K. Matyjaszewski, *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 840-848.
- [45] A. Mangoni, V. Esposito, A. Randazzo, *Chem. Commun.* **2003**, 154-155.
- [46] A. Saupe, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1968**, *7*, 97-112.
- [47] C. M. Thiele, *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 7403-7413.
- [48] B. Luy, K. Kobzar, H. Kessler, *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 1112-1115.
- [49] P. G. de Gennes, J. Prost, *The Physics of Liquid Crystals*, Clarendon Press, Oxford, **1995**.
- [50] H. Stegenmeyer, *Lyotrope Flüssigkristalle: Grundlagen, Entwicklung, Anwendung*, Steinkopff Verlag, Darmstadt, **1999**.
- [51] O. Lehmann, *Z. Phys. Chem.* **1889**, *4*, 462.
- [52] M. Panar, W. D. Phillips, *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 3880-3882.
- [53] L. C. Snyder, *J. Chem. Phys.* **1965**, *43*, 4041-4050.
- [54] E. Sackmann, S. Meiboom, L. C. Snyder, *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89*, 5981-5982.
- [55] C. S. Yannoni, G. P. Ceasar, B. P. Dailey, *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89*, 2833-2836.
- [56] G. R. Luckhurst, *Q. Rev. Chem. Soc.* **1968**, *22*, 179-198.
- [57] P. Lesot, M. Sarfati, J. Courtieu, *Chem. Eur. J.* **2003**, *9*, 1724-1745.
- [58] C. Aroulanda, D. Merlet, J. Courtieu, P. Lesot, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 12059-12066.
- [59] A. Marx, V. Schmidts, C. M. Thiele, *Magn. Reson. Chem.* **2009**, *47*, 734-740.
- [60] M. Dama, S. Berger, *Org. Lett.* **2012**, *14*, 241-243.
- [61] L. Arnold, A. Marx, C. M. Thiele, M. Reggelin, *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 10342-10346.
- [62] N.-C. Meyer, A. Krupp, V. Schmidts, C. M. Thiele, M. Reggelin, *Angew. Chem.* **2012**, *124*, 8459-8463.
- [63] A. Krupp, M. Reggelin, *Magn. Reson. Chem.* **2012**, *50*, S45-S52.
- [64] A. Marx, C. Thiele, *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 254-260.
- [65] C. M. Thiele, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 2787-2790.
- [66] J. Courtieu, J. P. Bayle, B. M. Fung, *Prog. Nucl. Magn. Reson. Spectrosc.* **1994**, *26*, 141.
- [67] A. Marx, B. Böttcher, C. M. Thiele, *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 1656-1663.
- [68] C. M. Thiele, A. Marx, R. Berger, J. Fischer, M. Biel, A. Giannis, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 4455-4460.
- [69] B. Böttcher, V. Schmidts, Jevgenij A. Raskatov, C. M. Thiele, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 205-209.
- [70] V. Schmidts, M. Fredersdorf, T. Lübken, A. Porzel, N. Arnold, L. Wessjohann, C. M. Thiele, *J. Nat. Prod.* **2013**.
- [71] R. S. Stoll, M. V. Peters, A. Kuhn, S. Heiles, R. Goddard, M. Bühl, C. M. Thiele, S. Hecht, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 357-367.
- [72] A. N. Gent, *Macromolecules* **1969**, *2*, 262-265.
- [73] A. Marx, *Dissertation, TU-Darmstadt (Darmstadt)* **2009**.



- 
- [74] P. W. Kuchel, B. E. Chapman, N. Müller, W. A. Bubb, D. J. Philp, A. M. Torres, *J. Magn. Reson.* **2006**, *180*, 256-265.
- [75] G. Kummerlöwe, F. Halbach, B. Laufer, B. Luy, *Open Spectr. J.* **2008**, *2*, 29-33.
- [76] G. Kummerlöwe, E. F. McCord, S. F. Cheatham, S. Niss, R. W. Schnell, B. Luy, *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 7087-7089.
- [77] B. Deloche, E. T. Samulski, *Macromolecules* **1981**, *14*, 575-581.
- [78] P. Haberz, J. Farjon, C. Griesinger, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 427-429.
- [79] G. Kummerlöwe, J. Auernheimer, A. Lendlein, B. Luy, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 6080-6081.
- [80] P. Kaden, J. C. Freudenberger, B. Luy, *Magn. Reson. Chem.* **2012**, *50*, S22-S28.
- [81] K. Kobzar, H. Kessler, B. Luy, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 3205-3207.
- [82] G. Kummerlöwe, M. U. Kiran, B. Luy, *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 12192-12195.
- [83] R. Tycko, F. J. Blanco, Y. Ishii, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 9340-9341.
- [84] M. Schmidt, H. Sun, A. Leonov, C. Griesinger, U. M. Reinscheid, *Magn. Reson. Chem.* **2012**, *50*, S38-S44.
- [85] H.-J. Sass, G. Musco, S. Stahl, P. Wingfield, S. Grzesiek, *J. Biomol. NMR* **2000**, *18*, 303-309.
- [86] G. Kummerlöwe, M. Behl, A. Lendlein, B. Luy, *Chem. Commun.* **2010**, *46*, 8273-8275.
- [87] B. Luy, K. Kobzar, H. Kessler, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 1092-1094.
- [88] B. Luy, K. Kobzar, S. Knor, J. Furrer, D. Heckmann, H. Kessler, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 6459-6465.
- [89] G. Kummerlöwe, S. Knor, A. O. Frank, T. Paululat, H. Kessler, B. Luy, *Chem. Commun.* **2008**, 5722-5724.
- [90] A.-C. Pöppler, H. Keil, D. Stalke, M. John, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 7843-7846.
- [91] A. Schuetz, T. Murakami, N. Takada, J. Junker, M. Hashimoto, C. Griesinger, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 2032-2034.
- [92] C. Farès, J. Hassfeld, D. Menche, T. Carlomagno, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 3722-3726.
- [93] A. Schuetz, J. Junker, A. Leonov, O. F. Lange, T. F. Molinski, C. Griesinger, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 15114-15115.
- [94] P. Trigo-Mourino, R. Sifuentes, A. Navarro-Vazquez, C. Gayathri, H. Maruenda, R. R. Gil, *Nat. Prod. Commun.* **2012**, *7*, 735-738.
- [95] H. M. Ge, H. Sun, N. Jiang, Y. H. Qin, H. Dou, T. Yan, Y. Y. Hou, C. Griesinger, R. X. Tan, *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 5213-5221.
- [96] F. Hallwass, M. Schmidt, H. Sun, A. Mazur, G. Kummerlöwe, B. Luy, A. Navarro-Vázquez, C. Griesinger, U. M. Reinscheid, *Angew. Chem.* **2011**, *123*, 9659-9662.
- [97] T. J. Wenzel, *Trends Org. Chem.* **2000**, *8*, 51-64.
- [98] M. Sarfati, P. Lesot, D. Merlet, J. Courtieu, *Chem. Commun.* **2000**, 2069-2081.
- [99] K. Czarniecka, E. T. Samulski, *Mol. Cryst. Liq. Cryst.* **1981**, *63*, 205-214.
- [100] J. P. Bayle, J. Courtieu, E. Gabetty, A. Loewenstein, J. M. Pechine, *New J. Chem.* **1992**, *16*, 837-838.
- [101] A. Meddour, I. Canet, A. Loewenstein, J. M. Pechine, J. Courtieu, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 9652-9656.
- [102] A. Meddour, C. Canlet, L. Blanco, J. Courtieu, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 2391-2393.
- [103] P. Lesot, Y. Gounelle, D. Merlet, A. Loewenstein, J. Courtieu, *J. Phys. Chem.* **1995**, *99*, 14871-14875.
- [104] P. Lesot, D. Merlet, A. Loewenstein, J. Courtieu, *Tetrahedron: Asymmetry* **1998**, *9*, 1871-1881.
- [105] M. Sarfati, J. Courtieu, P. Lesot, *Chem. Commun.* **2000**, 1113-1114.
- [106] P. Lesot, J. Courtieu, *Prog. Nucl. Magn. Reson. Spectrosc.* **2009**, *55*, 128-159.
- [107] C. Aroulanda, M. Sarfati, J. Courtieu, P. Lesot, *Enantiomer* **2001**, *6*, 281-287.
-

- 
- [108] M. Sarfati, C. Aroulanda, J. Courtieu, P. Lesot, *Tetrahedron: Asymmetry* **2001**, *12*, 737-744.
- [109] M. l. Rivard, F. d. r. Guillen, J.-C. Fiaud, C. Aroulanda, P. Lesot, *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, *14*, 1141-1152.
- [110] P. Lesot, J. Courtieu, *Chem. Comm.* **2007**, 4737.
- [111] R. Berger, J. Courtieu, R. R. Gil, C. Griesinger, M. Köck, P. Lesot, B. Luy, D. Merlet, A. Navarro-Vázquez, M. Reggelin, U. M. Reinscheid, C. M. Thiele, M. Zweckstetter, *Angew. Chem.* **2012**, *124*, 8512-8515.
- [112] P. Doty, J. H. Bradbury, A. M. Holtzer, *J. Am. Chem. Soc.* **1956**, *78*, 947-954.
- [113] J. M. Berg, J. L. Tymoczko, S. L., *Biochemie*, Spektrum Akademischer Verlag, Berlin, **2003**.
- [114] P. Papadopoulos, G. Floudas, H. A. Klok, I. Schnell, T. Pakula, *Biomacromolecules* **2004**, *5*, 81-91.
- [115] P. Doty, J. T. Yang, *J. Am. Chem. Soc.* **1956**, *78*, 498-500.
- [116] C. Robinson, *Trans. Faraday Soc.* **1956**, *52*, 571-592.
- [117] R. Subramanian, D. B. DuPre, *J. Phys. Chem.* **1984**, *81*, 951-953.
- [118] S. M. Yu, V. P. Conticello, G. Zhang, C. Kayser, M. J. Fournier, T. L. Mason, D. A. Tirrell, *Nature* **1997**, *389*, 167-170.
- [119] R. B. Merrifield, *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, *85*, 2149-2154.
- [120] H. R. Kricheldorf, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 5884-5917.
- [121] N. Hadjichristidis, H. Iatrou, M. Pitsikalis, G. Sakellariou, *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 5528-5578.
- [122] H. Leuchs, *Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft* **1906**, *39*, 857-861.
- [123] H. Leuchs, W. Geiger, *Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft* **1908**, *41*, 1721-1726.
- [124] D. Ben-Ishai, E. Katchalski, *J. Am. Chem. Soc.* **1952**, *74*, 3688-3689.
- [125] F. Fuchs, *Chem. Ber.* **1922**, *55B*, 2943.
- [126] A. C. Farthing, *J. Chem. Soc.* **1950**, 3213-3217.
- [127] R. Katakai, Y. Iizuka, *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 715-716.
- [128] H. Eckert, B. Forster, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1987**, *26*, 894-895.
- [129] W. H. Daly, D. Poché, *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 5859-5862.
- [130] W. D. Fuller, M. S. Verlander, M. Goodman, *Biopolymers* **1976**, *15*, 1869-1871.
- [131] K. Koga, A. Sudo, T. Endo, *J. Polym. Sci. A: Polym. Chem.* **2010**, *48*, 4351-4355.
- [132] K. Koga, A. Sudo, H. Nishida, T. Endo, *J. Polym. Sci. A: Polym. Chem.* **2009**, *47*, 3839-3844.
- [133] L. C. Dorman, W. R. Shiang, P. A. Meyers, in *Synth. Commun.*, Vol. 22, Taylor & Francis, **1992**, pp. 3257-3262.
- [134] N. M. B. Smeets, P. L. J. van der Weide, J. Meuldijk, J. A. J. M. Vekemans, L. A. Hulshof, *Org. Process Res. Dev.* **2005**, *9*, 757-763.
- [135] R. Wilder, S. Mobashery, *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 2755-2756.
- [136] H. R. Kricheldorf, *Chem. Ber.* **1971**, *104*, 87-91.
- [137] D. S. Poché, M. J. Moore, J. L. Bowles, *Synth. Commun.* **1999**, *29*, 843-854.
- [138] T. J. Deming, *J. Polym. Sci., Part A: Polym. Chem.* **2000**, *38*, 3011-3018.
- [139] H.-A. Klok, in *Encyclopedia of Polymer Science and Technology*, John Wiley & Sons, Inc., **2005**.
- [140] T. J. Deming, *Adv. Polym. Sci.* **2006**, *202*, 1-18.
- [141] H. R. Kricheldorf,  *$\alpha$ -Amino acid N-carboxy anhydrides and related heterocycles: syntheses, properties, peptide synthesis, polymerization*, Springer-Verlag, **1987**.
- [142] S. Penczek, H. R. Kricheldorf, *Models Of Biopolymers By Ring Opening Polymerization*, CRC Press, **1990**.
- [143] C. H. Bamford, H. Block, *Journal of the Chemical Society* **1961**.
- [144] M. Goodman, U. Arnon, *J. Am. Chem. Soc.* **1964**, *86*, 3384-3390.

- 
- [145] M. Goodman, E. Peggion, *Pure Appl Chem* **1981**, 53, 699-714.
- [146] W. Vayaboury, O. Giani, H. Cottet, A. Deratani, F. Schué, *Macromol. Rapid Commun.* **2004**, 25, 1221-1224.
- [147] T. Aliferis, H. Iatrou, N. Hadjichristidis, *Biomacromolecules* **2004**, 5, 1653-1656.
- [148] I. Dimitrov, H. Schlaad, *Chem. Commun.* **2003**, 2944-2945.
- [149] Y. Knobler, S. Bittner, M. Frankel, *J. Chem. Soc.* **1964**, 3941-3951.
- [150] H. Lu, J. Cheng, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 14114-14115.
- [151] H. Lu, J. Cheng, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 12562-12563.
- [152] T. J. Deming, *Nature* **1997**, 390, 386-389.
- [153] T. J. Deming, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 4240-4241.
- [154] T. J. Deming, S. A. Curtin, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 5710-5717.
- [155] D. Merlet, B. Ancian, J. Courtieu, P. Lesot, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121, 5249-5258.
- [156] H. Lu, Y. Bai, J. Wang, N. P. Gabrielson, F. Wang, Y. Lin, J. Cheng, *Macromolecules* **2011**, 44, 6237-6240.
- [157] D. S. Poché, L. M. Malter, J. M. Perrault, *Polym. Bull.* **1999**, 43, 43-49.
- [158] A. Aviram, *J. Polym. Sci.: Polym. Lett. Ed.* **1976**, 14, 757-760.
- [159] R. Albert, J. Danklmaier, H. Hönig, H. Kandolf, *Synthesis* **1987**, 7, 635-637.
- [160] R. Kishi, M. Sisido, S. Tazuke, *Macromolecules* **1990**, 23, 3779-3784.
- [161] R. Kishi, M. Sisido, S. Tazuke, *Macromolecules* **1990**, 23, 3868-3870.
- [162] G. Kummerlöwe, *persönliche Kommunikation*.
- [163] A. Enthart, J. C. Freudenberger, J. Furrer, H. Kessler, B. Luy, *J. Magn. Reson.* **2008**, 192, 314-322.
- [164] V. Schmidts, R. Berger, C. M. Thiele, *manuscript in preparation*.
- [165] K. Fehér, S. Berger, K. E. Kövér, *J. Magn. Reson.* **2003**, 163, 340-346.
- [166] C. M. Thiele, W. Bermel, *J. Magn. Reson.* **2012**, 216, 134-143.
- [167] J. Sass, F. Cordier, A. Hoffmann, M. Rogowski, A. Cousin, J. G. Omichinski, H. Löwen, S. Grzesiek, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121, 2047-2055.
- [168] Y. Yamane, M. Kanekiyo, S. Koizumi, C. Zhao, S. Kuroki, I. Ando, *J. Appl. Polym. Sci.* **2004**, 92, 1053-1060.
- [169] E. M. Bradbury, C. Crane-Robinson, H. W. E. Rattle, *Nature* **1967**, 216, 862-864.
- [170] M. Standhardt, Bachelor thesis, TU Darmstadt (Darmstadt), **2010**.
- [171] H. Gröger, *Chem. Rev.* **2003**, 103, 2795-2828.
- [172] W. A. Gibbons, R. A. Hughes, M. Charalambous, M. Christodoulou, A. Szeto, A. E. Aulabaugh, P. Mascagni, I. Toth, *Liebigs Ann. Chem.* **1990**, 1175-1183.
- [173] W.A.R. Van Heeswijk, M.J.D. Eenink, J. Feifen, *Synthesis* **1982**, 744.
- [174] J. R. Kramer, T. J. Deming, *Biomacromolecules* **2010**, 11, 3668-3672.
- [175] C. M. Deber, F. A. Bovey, J. P. Carver, E. R. Blout, *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, 92, 6191-6198.
- [176] G. N. Ramachandran, V. Sasisekharan, M. L. A. J. T. E. C.B. Anfinsen, M. R. Frederic, in *Adv. Protein Chem., Vol. Volume 23*, Academic Press, **1968**, pp. 283-437.
- [177] G. D. Fasman, E. R. Blout, *Biopolymers* **1963**, 1, 3-14.
- [178] D. Müller, J. Stulz, H. R. Kricheldorf, *Die Makromolekulare Chemie* **1984**, 185, 1739-1749.
- [179] I. Z. Steinberg, W. F. Harrington, A. Berger, M. Sela, E. Katchalski, *J. Am. Chem. Soc.* **1960**, 82, 5263-5279.
- [180] F. Conti, M. Piatelli, P. Viglino, *Biopolymers* **1969**, 7, 411-415.
- [181] M. Gkikas, H. Iatrou, N. S. Thomaidis, P. Alexandridis, N. Hadjichristidis, *Biomacromolecules* **2011**, 12, 2396-2406.
- [182] S.-d. Fu, X.-k. Fu, S.-p. Zhang, X.-c. Zou, X.-j. Wu, *Tetrahedron: Asymmetry* **2009**, 20, 2390-2396.
- [183] M. Gruttadauria, F. Giacalone, A. Mossuto Marculescu, P. Lo Meo, S. Riela, R. Noto, *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 4688-4698.

- 
- [184] H. E. Gottlieb, V. Kotlyar, A. Nudelman, *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 7512-7515.
- [185] K. E. Kövér, K. Fehér, *J. Magn. Reson.* **2004**, 168, 307-313.
- [186] H. A. DeWald, A. M. Moore, *J. Am. Chem. Soc.* **1958**, 80, 3941-3945.
- [187] J. Edelson, C. G. Skinner, J. M. Ravel, W. Shive, *J. Am. Chem. Soc.* **1959**, 81, 5150-5153.
- [188] N. F. Albertson, *J. Am. Chem. Soc.* **1946**, 68, 450-453.
- [189] E. Pfeil, H. Barth, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1955**, 593, 81-90.
- [190] Y. Endo, S. Takehana, M. Ohno, P. E. Driedger, S. Stabel, M. Y. Mizutani, N. Tomioka, A. Itai, K. Shudo, *J. Med. Chem.* **1998**, 41, 1476-1496.
- [191] H. Peng, J. Ling, Z. Shen, *J. Polym. Sci. A: Polym. Chem.* **2012**, 50, 1076-1085.
- [192] M. Biel, P. Deck, A. Giannis, H. Waldmann, *Chem. Eur. J.* **2006**, 12, 4121-4143.

---

Tobias Montag  
Kahlertstr. 10  
D-64293 Darmstadt

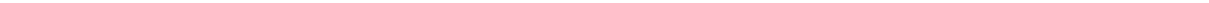
Darmstadt, den 26.08.2013

### **Erklärung**

Ich erkläre hiermit, dass ich meine Dissertation selbstständig und nur mit den angegebenen Hilfsmitteln angefertigt habe.

Unterschrift

---



---

Tobias Montag  
Kahlertstr. 10  
D-64293 Darmstadt

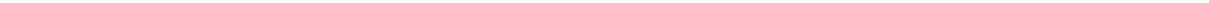
Darmstadt, den 26.08.2013

### **Erklärung**

Ich erkläre hiermit, noch keinen Promotionsversuch unternommen zu haben.

Unterschrift

---





---

# Lebenslauf

## Persönliche Daten

---

Name	Tobias Montag
Geburtsdatum	28.02.1984
Staatsangehörigkeit	deutsch
Anschrift	Kahlertstr. 10, D-64293 Darmstadt

## Akademischer Werdegang

---

- |                   |   |
|-------------------|---|
| 6/2009 – 7/2013   | TU Darmstadt<br><b>Dissertation</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• Schwerpunkte: Synthese, Charakterisierung und Quervernetzung von Polypeptiden, Synthese und Modifikation von Aminosäuren, Messen und Auswerten von NMR-Spektren</li><li>• Dissertation: „Quervernetzte und funktionalisierte Polypeptide als Orientierungsmedien in der NMR-Spektroskopie“<br/>Im Arbeitskreis von Prof. Dr. Christina Thiele</li></ul> |
| 10/2003 – 04/2009 | TU Darmstadt<br><b>Diplom Ingenieur (Chemie)</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• Schwerpunkte: Organische und makromolekulare Synthese, NMR-spektroskopische Analytik</li><li>• Diplomarbeit: „Helikal-chirale N-Allyl und N-Propylpolyguanidine als potentielle Alignmentmedien“<br/>Im Arbeitskreis von Prof. Dr. Michael Reggelin</li><li>• Abschluss: 1,3</li></ul>   |
| 09/1994 – 07/2003 | Viktoriaschule, Darmstadt<br><b>allgemeine Hochschulreife</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• Abschluss: 1,5</li></ul>  |

Darmstadt den 26.08.2013

---